

ISSN 1727-5725

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація лікарів-
дерматовенерологів і косметологів

№ 2 (45)
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
Агаліт 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 № 7 від 30.05.2012 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 05.06.2012 р.
Замовлення № 0212Д
Ум. друк. арк. 17,44
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:

Айзятупов Р. Ф. (Донецьк)

Андрашко Ю. В. (Ужгород)

Афоніна Г. Б. (США)

Бочаров В. А. (Запоріжжя)

Волощенко І. І. (Київ)

Галнікіна С. О. (Тернопіль)

Глінський Вецлав (Польща)

Грандо Сергій (США)

Гребенніков В. А. (Росія)

Гуркевич Ганна (Польща)

Дащук А. М. (Харків)

Дудченко М. О. (Полтава)

Дюдюн А. Д. (Дніпропетровськ)

Зайченко О. І. (Львів)

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)

Ягвдік М. З. (Білорусь)

Відповідальний секретар

Пуришкіна О. Д.

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

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

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

Матеріали зі знаком © та □ друкуються на правах реклами.

Портрет Агапіта Печерського виконано художником В. О. Сердюковим.

ЗМІСТ

ЮВІЛЕЇ

- 9 До 80-річчя Степана Кіндратовича Псюка
- 10 До ювілею Людмили Миколаївни Ковальової
- 11 До ювілею Наталії Володимирівни Маняк

ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ УАЛДВК

- 12 День діагностики меланоми

ДЕРМАТОЛОГІЯ

- 15 Диференційований підхід до призначення ферментів підшлункової залози хворим з поєднаною патологією шкіри та органів травлення
Т.О. Литинська
- 20 Стан білкового обміну та інсуліноподібний фактор росту-1 у хворих на поширений псоріаз
Е.М. Солошенко, Н.В. Жукова
- 27 Возможности такролимуса в лечении больных хроническими дерматозами
Л.А. Болотная
- 33 Клинический случай абсцедирующего подрывающего перифолликулита Гоффмана
Я.А. Юцковская, А.Д. Юцковский, М.Г. Таран, Т.А. Малова
- 40 Поліморфізм гена TNF- α у хворих на atopічний дерматит за різних варіантів його клінічного перебігу
Д.С. Поліщук
- 45 Ефективність та переносимість проактивного лікування atopічного дерматиту із застосуванням топічних глюкокортикостероїдів та топічних інгібіторів кальциневрину: систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень
- 52 Европейские рекомендации по лечению atopического дерматита 2011 года: анализ современных технологий топической терапии
Л.Д. Калюжная, Г.А. Слабкий, А.В. Горбенко
- 61 Досвід застосування мометазону фуроату при алергійних захворюваннях шкіри
В.Г. Радіонов, Т.І. Шварьова, Є.Д. Бесполудін
- 68 Новые подходы к наружной терапии хронической экземы
Л.А. Болотная
- 76 О случае развития эритематозной пузырьчатки у больного раком кожи
И.В. Кулешов, В.Н. Лин, Н.Н. Цабак, А.М. Кириуцов
- 78 Роль порушень клітинного циклу кератиноцитів у патогенезі іхтіозу та під час терапії ретиноїдами
С.В. Дмитренко, В.І. Степаненко

КОСМЕТОЛОГІЯ

- 82 Эмолленты и медицинские технологии коррекции синдрома сухой кожи в дерматологической и косметологической практике
О.А. Притуло, А.В. Горбенко
- 92 Перспективи ведення пацієнтів з акне з використанням системних ретиноїдів
О.М. Шупенько, В.І. Степаненко, В.В. Короленко

МІКОЛОГІЯ

- 97 Сравнительное исследование тербинафина 1 % в форме геля и 2 % крема кетоконазола в лечении пахового дерматомикоза и дерматомикоза гладкой кожи
А. Бонифаз, А. Саул

ВЕНЕРОЛОГІЯ

- 102 Сифілітична інфекція у ВІА-інфікованих вагітних: вплив асоційованої інфекції на перебіг вагітності та перинатальні ускладнення
Л.Д. Калюжна, Н.М. Нечипоренко
- 107 Место дюрантных препаратов пеницилина в лечении больных ранними формами сифилиса
В.Г. Радионов, А.В. Шатилов, Д.В. Радионов
- 112 Трихомоноз у жінок: сучасні стандарти в лікуванні
К.О. Бардова, Н.В. Горбасенко
- 117 Діагностика та лікування бактеріального вагінозу, асоційованого з *Leptothrix*
В.І. Степаненко, П.В. Федорич, О.Ю. Мацас, О.І. Мулькіна, Н.Ю. Фронтенко
- 121 Диагностика урогенитальных нарушений у женщин, обусловленных условно-патогенными микроорганизмами, с применением метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени
Е.П. Шевченко, Е.Ю. Мацас, Е.И. Мулькина, О.Н. Слободянюк
- 127 Эффективность терапии лабиального простого герпеса кремом, содержащим пенцикловир: сводные результаты двух исследований
Г.У. Раборн, А.И. Мартел, М. Лассонд, М.А.О. Льюис, Р. Бун, С.Л. Спрюанс

ПІДГОТОВКА ЛІКАРІВ

- 135 Дерматоскопия: проблемы организации обучающего курса
Т.В. Проценко, Я.А. Гончарова, О.А. Проценко

ТОЧКА ЗОРУ

- 138 Медичні мила: невиправдано забуте
В.Г. Кравченко

З ДОСВІДУ КОЛЕГ

- 142 Сортувальні протоколи з дерматології клініки «Альфред» (Австралія): приклад надання дерматологічної допомоги за британською моделлю
Підготував В.В. Короленко

З ІСТОРІЇ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ

- 144 Академік Д.К. Заболотний і його внесок у сифілідологію
К.В. Коляденко, П.М. Недобой

НАУКОВА ПЕРІОДИКА

- 146 За матеріалами зарубіжних наукових видань
Підготував В.В. Короленко

ПАМ'ЯТІ КОЛЕГИ

- 148 Пам'яті Андрія Городиловського
- 149 ДО УВАГИ ПЕРЕДПЛАТНИКІВ
- 150 ДО УВАГИ АВТОРІВ



До 80-річчя СТЕПАНА КІНДРАТОВИЧА ПСЮКА

У липні виповнюється 80 років кандидату медичних наук, доценту кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, голові Вінницької філії Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів Степану Кіндратовичу Псюку.

С.К. Псюк народився 3 липня 1932 року в селі Трощі Чуднівського району на Житомирщині в родині колгоспників. Після закінчення школи у 1949–1962 роках здобував фахову освіту в Житомирській фельдшерсько-акушерській школі, служив у лавах Радянської армії, навчався у Вінницькому медичному інституті ім. М.І. Пирогова. 1962–1971 роки — асистент кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова; 1971–1974 — доцент кафедри, голова профкому викладачів Вінницького медичного інституту; 1975–1986 — секретар парткому; 1986–1997 — декан педіатричного факультету; 1994–2009 — завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Степан Кіндратович є автором понад 350 наукових публікацій. Це вчений з надзвичайно широким колом наукових інтересів. Він розробив і впровадив у практику охорони здоров'я дослідження обміну мікроелементів у хворих на хронічні дерматози з визначенням критеріїв ефективності терапії та прогнозу захворювань. Важливими стали розробки щодо впровадження у практичну дерматологію вітчизняного антисептика — декаметоксину; вивчення імунологічних порушень, гормонального стану, їх взаємозв'язку і впливу на перебіг хронічних дерматозів та інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Поряд з навчально-педагогічною, лікувально-профілактичною і науково-дослідною роботою доцент С.К. Псюк очолює Вінницьке обласне наукове товариство дерматовенерологів, входить до президії Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, атестаційної комісії при обласному відділі охорони здоров'я, обласної комісії з боротьби із захворюваннями, що передаються статевим шляхом.

С.К. Псюк активно займається післядипломною підготовкою лікарів в інтернатурі, магістратурі, клінічній ординатурі та аспірантурі. Під його керівництвом три роки поспіль на кафедрі проводились підсумкові Всеукраїнські олімпіади та студентські науково-практичні конференції з дерматовенерології.

За період роботи в університеті Степан Кіндратович зарекомендував себе як працелюбний, цілеспрямований, мудрий керівник. Як лікар-дерматовенеролог вищої атестаційної категорії він повсякденно приділяє значну увагу педагогічній і лікарській діяльності. С.К. Псюк має авторитет серед колег, студентів та пацієнтів, продовжує кращі традиції вчених Вінницької школи дерматовенерологів.

Степана Кіндратовича нагороджено орденом «Знак пошани», знаком «Почесний залізничник» за сумлінну працю в системі охорони здоров'я країни. Він є відмінником вищої школи і охорони здоров'я України, має почесні нагороди Академії медичних наук СРСР. Учасник Великої Вітчизняної війни.

Від імені дерматовенерологів Вінниччини, співробітників кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, президії Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів сердечно вітаємо Степана Кіндратовича зі славним ювілеєм! Бажаємо творчого довголіття, щастя та міцного здоров'я на довгі роки.



До ювілею ЛЮДМИЛИ МИКОЛАЇВНИ КОВАЛЬОВОЇ

Ковальова Людмила Миколаївна — доктор медичних наук, професор кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету, член Нью-Йоркської академії медичних наук та Європейської академії дерматології і венерології.

Народилася 1942 року в місті Кіровограді. У 1967 році з відзнакою закінчила Вінницький медичний інститут ім. М.І. Пирогова. З 1968 до 1970 року Л.М. Ковальова навчалася в аспірантурі на кафедрі шкірних та венеричних хвороб під керівництвом професора Н.І. Тумашової. У 1971 році захистила кандидатську дисертацію на тему: «Вплив аутоімунних зсувів до тромбоцитів на показники системи гемостазу при псоріазі, екземі, сифілісі та гонорей» в Донецьку. У 1972—1973 роках викладання дерматовенерології в Кіровоградському медичному училищі поєднувала з медичною практикою. З 1974 до 1975 року працювала в Полтавському медичному стоматологічному інституті асистентом кафедри шкірних та венеричних хвороб. Із 1975 року і дотепер працює в Одеському національному медичному університеті, обіймала посади асистента, доцента, а нині є професором. З 1978 до 1982 року завідувала кафедрою дерматології та венерології в Національному медичному університеті ім. Е. Мондлана і одночасно була директором служби Народної Республіки Мозамбик. Почесний громадянин Республіки Мозамбик (1982 рік, м. Мапуту). У 1991 р. Л.М. Ковальова захистила докторську дисертацію на тему: «Соціально-епідеміологічна та соціально-психологічна характеристика, новий відбірковий тест діагностики, вдосконалення терапії заразних форм сифілісу у працівників морського транспорту» в Центральному шкірно-венерологічному інституті (Мос-

ква). З 2002-го до серпня 2003 року завідувала кафедрою шкірних та венеричних хвороб Одеського медичного інституту.

Головний напрям наукових досліджень професора Л.М. Ковальової — вивчення епідеміології, етіопатогенезу, розроблення нових методів діагностики та лікування хвороб, що передаються статевим шляхом (ХПСШ) і хронічних дерматозів у Південному регіоні України. Л.М. Ковальова є основоположником кількох напрямів розвитку Одеської дерматовенерологічної наукової школи, зокрема: ХПСШ у працівників моря; атопія шкіри, протозоозни; нові методи діагностики в дерматовенерології (холестеричні рідкі кристали, лазерна кореляційна спектроскопія).

Л.М. Ковальова — автор понад 400 наукових публікацій у вітчизняних та зарубіжних фахових виданнях, має 18 авторських свідоцтв і патентів на винаходи; написала чотири монографії. Одночасно з науковою Л.М. Ковальова проводить велику лікувально-консультативну роботу.

Під керівництвом Л.М. Ковальової захищено вісім кандидатських дисертацій і дві — у процесі завершення. На кафедрі підготовлено понад 300 лікарів-інтернів, магістрів. Здійснює підготовку фахівців на циклах спеціалізації та ПАЦ.

Професор Л.М. Ковальова проводить медико-просвітницьку роботу, бере активну участь в організації міжнародних наукових конференцій студентів та молодих вчених, конгресів, з'їздів з актуальних питань дерматовенерології і косметології. Має заслужений авторитет серед колег та студентської молоді, лікарів-інтернів та хворих. Л.М. Ковальова продовжує кращі традиції української школи дерматовенерології.

Президія Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, редакція журналу щиро вітають Людмилу Миколаївну з ювілеєм, зичать міцного здоров'я, життєвої енергії та активного продовження наукової та громадсько-педагогічної діяльності.



До ювілею НАТАЛІЇ ВОЛОДИМИРІВНИ МАНЯК

Наталія Володимирівна Маняк народилася 1962 року на Рівненщині.

Після закінчення з відзнакою середньої школи вступила до Вінницького медичного інституту імені М.І. Пирогова, який у 1985 році успішно закінчила. Ще під час проходження інтернатури в Рівненському шкірно-венерологічному диспансері старші колеги-наставники, дивуючись енергійності та працездатності Наталії Володимирівни, напівжартома, напівсерйозно пророкували їй майбутнє головного лікаря.

І через вісім років після закінчення інтернатури, пройшовши всі нелегкі сходинки зростання лікаря-спеціаліста — від дерматовенеролога Тучинської районної лікарні, дитячого дерматолога, дерматовенеролога поліклінічного та стаціонарного відділень обласного шкірно-венерологічного диспансеру до завідувача організаційно-методичного кабінету, завідувача поліклінічного відділення, народивши сина, Наталія Володимирівна Маняк у віці 31 рік стала головним лікарем обласного шкірно-венерологічного диспансеру.

Наталія Володимирівна була наймолодшим головним лікарем і в області, і в Україні серед колег-дерматовенерологів та досить швидко здобула високий авторитет.

За керівництва Наталії Володимирівни у 2000, 2003, 2007 та в 2010 роках шкірвендиспансер акредитовано на вищу категорію.

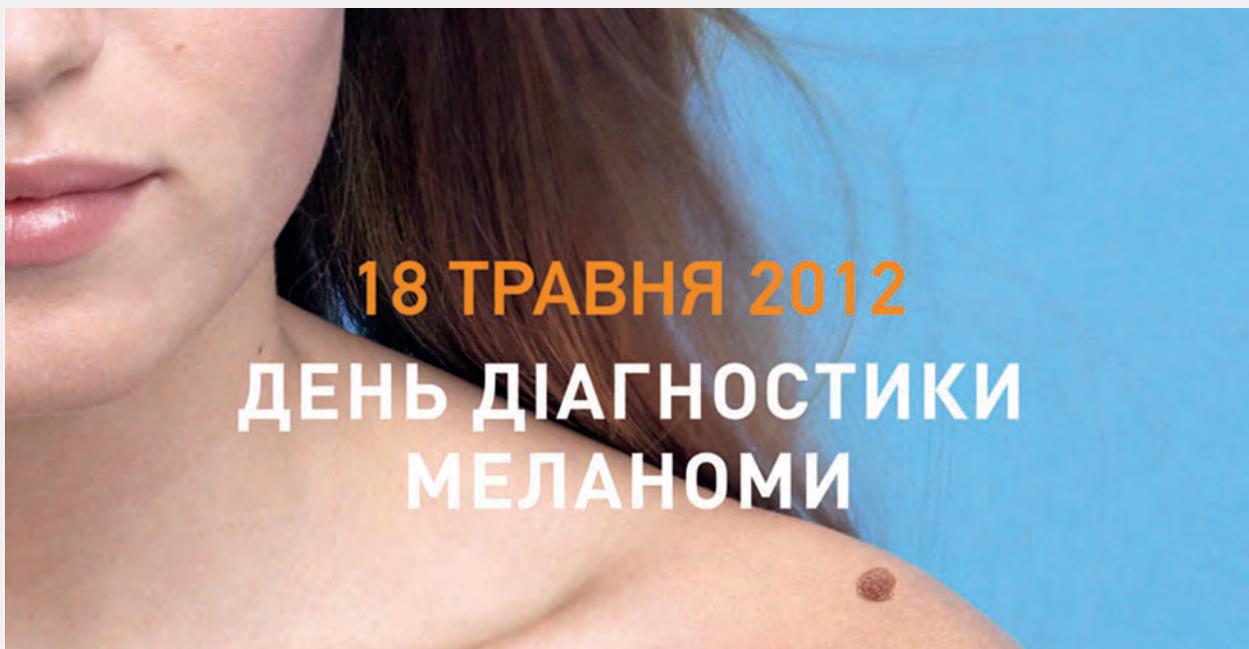
Н.В. Маняк від 2003 року має вищу кваліфікаційну категорію з дерматовенерології, а з 2004-го — з організації та управління охороною здоров'я, що успішно підтверджує і сьогодні.

У 1999 році Н.В. Маняк нагороджено грамотою Міністерства охорони здоров'я України за значний особистий внесок у розвиток системи охорони здоров'я і зміцнення структури галузі, а в 2001 році вручено подяку Президента України за сумлінну працю, вагомий особистий внесок у розвиток та зміцнення Української держави.

Як енергійний керівник нової генерації Н.В. Маняк завжди підтримує новітні медичні, організаційні технології. В закладах дерматовенерологічної служби області значно розширено обсяг сучасних лабораторних досліджень та запроваджено нові високотехнологічні методики апаратного лікування хворих на хронічні дерматози.

Високе почуття відповідальності та професіоналізм, активна громадянська позиція, сильний характер, невичерпний оптимізм, рішучість у розв'язанні проблем, вагомий клінічний досвід лікаря і людяність, прагнення зарадити чужій біді — ось кити, що тримають авторитет Наталії Володимирівни Маняк і повагу серед пацієнтів та колег як в області, так і на рівні держави.

Президія Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, редакція журналу та уся дерматовенерологічна спільнота Рівненщини сердечно вітають Наталію Володимирівну Маняк з ювілеєм! Бажаємо міцного здоров'я, творчих здобутків та всебічного процвітання!



Моніторинг захворюваності на злоякісні захворювання шкіри за даними ВООЗ свідчить про загальносвітову тенденцію до збільшення кількості хворих. У відповідному аспекті особливого значення набуває проблема пігментних злоякісних пухлин шкіри, зокрема меланом. В Україні рівень захворюваності на злоякісні новоутворення шкіри, в тому числі меланому, також доволі високий.

На сучасному етапі смертність від меланоми в Україні становить 95 %, що зумовлено невчасною діагностикою на ранніх етапах цього злоякісного новоутворення шкіри.

У 2008 році отримано підтвердження та протокол приєднання України до Всесвітньої програми «Євромеланома», учасниками якої є понад 20 європейських країн. Координатор програми «Євромеланома» в Україні — доктор медичних наук О.В. Богомолець.

21 травня 2009 року в Україні вперше організовано День діагностики меланоми. В Києві, зокрема в Інституті дерматології та косметології доктора Богомолець, було безплатно обстежено 232 пацієнти, серед яких у 8 пацієнтів встановлено діагноз меланоми, а в 10 — рак шкіри.

14 травня 2010 року в Києві оглянуто 475 пацієнтів з метою виявлення меланоми та онкозахворювань шкіри. Серед них у 9 пацієнтів діагностовано меланому, у 23 — рак шкіри, у 10 — інші злоякісні новоутворення.

18 травня 2011 року з ініціативи Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів уперше цей захід проведено по всій країні. Попередньо у березні 2011 року для 50 лікарів-

дерматовенерологів з усіх областей України було проведено триденний семінар з діагностики меланоми шляхом дерматоскопії із залученням представників від профільних кафедр медичних вишів України, регіональних обласних та міських шкірно-венерологічних диспансерів, а також лікарів, які працюють у закладах іншої форми власності. За кошти Української асоціації лікарів-дерматовенерологів та косметологів і партнерів закуплено 50 дерматоскопів, які було безплатно передано учасникам семінару для практичної діяльності.

20 травня 2011 року ці лікарі провели безплатні огляди в обласних та міських шкірно-венерологічних диспансерах України та деяких спеціалізованих медичних закладах іншої форми власності.

Всього з метою виявлення меланоми та інших онкологічних захворювань шкіри було обстежено 4020 пацієнтів. Попередній діагноз меланоми встановлено у 89 осіб, у 117 — рак шкіри, а у 84 — інші злоякісні патології шкіри. Всіх пацієнтів було направлено на дообстеження та підтвердження діагнозу до спеціалізованих онкологічних закладів за місцем проживання.

6 квітня 2012 року з ініціативи Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів у партнерстві з Інститутом дерматології та косметології доктора Богомолець та представництвом в Україні лабораторій La Roche-Posay знову для 50 лікарів-дерматовенерологів з усіх областей України було організовано триденний семінар з діагностики меланоми шляхом дерматоскопії.

НАВЧАЛЬНИЙ СЕМІНАР «ДЕРМАТОСКОПІЯ», 6 КВІТНЯ 2012 РОКУ, М. КИЇВ



▲ Координатор проекту «Євромеланома» в Україні доктор медичних наук О. В. Богомолець; президент УАЛДВК професор В. І. Степаненко; завідувач науково-дослідного відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку професор С. І. Коровін

Лікарі-дерматовенерологи України, які взяли участь у семінарі «Дерматоскопія»



▲ Бренд-менеджер представництва лабораторій La Roche-Posay в Україні Н. В. Серікова; відповідальна за медичний розвиток лабораторій La Roche-Posay в Україні О. М. Харченко



Прес-конференція в УНІАН, присвячена анонсуванню проведення в Україні Всесвітнього дня діагностики меланоми



Зліва направо: бренд-менеджер представництва лабораторій La Roche-Posay в Україні Н. В. Серікова; президент УАЛДВК професор В. І. Степаненко; координатор проекту «Євромеланома» в Україні, доктор медичних наук О. В. Богомолець; директор Інституту дерматології та косметології доктора Богомолець Л. С. Орехова; головний позаштатний дерматовенеролог міста Києва М. Н. Клименко — представник від МОЗ України

Інформаційна довідка щодо попередніх результатів проведення 18 травня 2012 року Всеукраїнського дня діагностики меланоми, організованого за ініціативи і партнерства Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, координатора програми «Євромеланома» в Україні доктора медичних наук О. В. Богомолець та представництва в Україні лабораторій La Roche-Posay

Згідно з результатами попередньої обробки протоколів обстеження пацієнтів, здійсненого лікарями-дерматовенерологами державних дерматовенерологічних закладів за згодою МОЗ України та спеціалізованих дерматовенерологічних закладів іншої форми власності, в усіх областях України, а також у містах Києві та Севастополі оглянуто 4604 особи. Попередній діагноз меланоми встановлено у 58, рак шкіри — у 175, інші злоякісні новоутворення шкіри — у 254 осіб.

Зокрема, в Києві лікарі-дерматовенерологи оглянули 1804 особи. Попередній діагноз меланоми встановлено у 12, рак шкіри — у 62, інші злоякісні новоутворення шкіри — у 76 осіб.

Загалом до спеціалізованих онкологічних закладів для поглибленого обстеження та встановлення остаточного діагнозу направлено 487 осіб.

З урахуванням того, що з трьох областей України (Закарпатської, Луганської, Хмельницької) ще не надійшли протоколи обстеження пацієнтів, остаточні результати проведення 18 травня 2012 року Всеукраїнського дня діагностики меланоми буде оголошено незабаром.



Т.О. Литинська

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Диференційований підхід до призначення ферментів підшлункової залози хворим з поєднаною патологією шкіри та органів травлення

Ключові слова

Підшлункова залоза, ферментні препарати, ліпаза, дихальні тести.

У хворих на гострі та хронічні захворювання шкіри провідне місце в структурі супутньої патології органів травлення посідають захворювання підшлункової залози (ПЗ) [1, 4, 21]. На важливу роль патології ПЗ у патогенезі хронічних дерматозів (ХД) вказують не лише фахівці-дерматологи [7, 12], а й алергологи, гастроентерологи, педіатри, імунологи [1, 10, 15].

Тривалий час вважалося, що найпоширенішою патологією ПЗ у хворих на ХД є хронічний панкреатит (ХП). Однак наукові дослідження останніх років довели, що функціональні порушення ПЗ, зокрема її зовнішньосекреторна недостатність (ЗН), спостерігаються значно частіше, ніж інші захворювання ПЗ [6, 17, 19]. Це підтверджено в наукових роботах О.І. Ласиці (2006) [10], Л.С. Осипової (2008) [15], за даними яких у 55–75 % хворих на алергодерматози (АД) реєструють ознаки зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Хворі з ЗНПЗ скаржилися на різного ступеня виразності диспепсичні явища (погіршення апетиту, метеоризм, схильність до діареї), абдомінальний і астено-вегетативний синдроми. Маніфестація абдомінального і диспепсичного синдромів, як правило, збігалась із загостренням АД, що, на думку авторів, вказує на ключову роль ПЗ в ініціації і підтриманні ХД [10, 15]. Крім того, О.І. Ласиця (2006) повідомляє про чітку корелятивну залежність між тяжкістю клінічного перебігу дерматозу і ступенем ЗНПЗ [10]. Патологія ПЗ спостерігається у хворих на герпетиформний дерматит

Дюринга (ГДД), який є позакишковою формою целіакії. Крім класичного синдрому мальабсорбції, у хворих на ГДД виявляють порушення моторно-евакуаторної функції травного каналу та ЗНПЗ, частота останньої коливається від 20 до 30 % [18, 20].

Слід зазначити, що клінічна картина ЗНПЗ, яку реєструють у 10–13 % населення України, вирізняється значною різноманітністю: диспепсія, поліфекалія, стеаторея, зниження маси тіла, гіпопротеїнемія, гіповітаміноз, анемія, остеопороз, шкірні вияви [17, 19]. Проте ПЗ має значні компенсаторні можливості, тому перелічені вище явища спостерігаються при ураженні 90 % тканини залози, які дуже важко, а іноді й неможливо компенсувати за рахунок замісної терапії ферментними препаратами (ФП) [17, 19].

На сьогодні на фармацевтичному ринку зареєстровано значну кількість препаратів на основі ферментів ПЗ, які відрізняються походженням, складом, ензимною активністю, способом виробництва та формою випуску [2, 23, 26].

Завдяки широкому спектру дії, різноспрямованості та майже універсальності ФП призначають як за абсолютними (первинна ЗНПЗ, внаслідок ХП, злоякісних новоутворень) [24], так і за відносними показаннями (патологія шлунка, гепатобіліарної системи, порушення моторики травного каналу, ферментативна недостатність у людей похилого віку, стан після опромінення, оперативних втручань, особливо на органах черевної порожнини, тривалий малорухливий спо-

сіб життя, постільний режим, переїдання, зміна характеру харчування (під час подорожі) [21, 24].

Хворим з поєднаною патологією шкіри та органів травлення ФП призначають як за абсолютними, так і за відносними (в клінічній практиці буває значно частіше) показаннями. А призначення травних ферментів хворим на ГДД має одночасно і абсолютний, і відносний характер [18, 20].

Для досягнення максимального терапевтичного ефекту потрібно не лише визначити оптимальну дозу, склад, форму, режим прийому препарату, а й враховувати низку обставин, зокрема наявність супутньої гастроентерологічної патології, щоб запобігти інактивації ФП у травному каналі та небажаним реакціям і ускладненням [6, 19]. Однак на практиці деякі лікарі не володіють достатніми знаннями про особливості призначення ФП, а також сучасними методами контролю за їхньою ефективністю. До того ж часто ФП безконтрольно, без рекомендацій лікарів використовують хворі, які хибно вважають, що ці препарати абсолютно безпечні та взаємозамінні. Внаслідок неадекватного підбору ФП може не бути ефекту від призначеної терапії або навіть погіршується загальний стан хворого та розвиваються численні ускладнення хвороби.

ФП повинні відповідати таким вимогам: склад та ензимна активність мають забезпечувати розщеплення нутрієнтів, бути стійкими до дії соляної кислоти, безпечними та не викликати небажаних реакцій і ускладнень [2, 6, 20, 23].

Розрізняють шість основних груп ферментних препаратів:

1. Екстракт слизового шару шлунка («Абомін», «Ацидин-пепсин», «Пепсин-пепсидил» та інші).

2. Препарати панкреатину, основними ферментами яких є ліпаза, амілаза, протеази («Мезим форте», «Пангрол», «Панцитрат», «Креон», «Панзинорм форте Н», панкреатин).

3. Комбіновані препарати, до складу яких входять панкреатин та компоненти жовчі, геміцелюлоза («Дігестал», «Фестал», «Ензистал»).

4. Препарати на основі рослинних чи фунгальних ферментів («Пепфіз», «Пепзим», «Ораза», «Солізим», «Сомілаза»).

5. Комбіновані препарати, до складу яких входять панкреатин та рослинні («Вобензим») чи фунгальні («Комбіцин») ензими.

6. Препарати, основною діючою речовиною яких є дисахарідаза («Керулак», «Лактейд», «Лактраза»).

Препарати, які належать до першої групи (основна складова – пепсин), призначають пере-

важно з метою компенсації порушень, що відбуваються в слизовому шарі шлунка, вони ефективні при гіпоацидному гастриті. Препарати цієї групи не призначають при захворюваннях, які супроводжуються підвищеним кислотоутворенням (пептичні виразки, захворювання, асоційовані з *Helicobacter pylori*).

До другої групи входять ферментні препарати, основним компонентом яких є екстракт ПЗ (панкреатин), що містить ліполітичні (ліпаза), протеолітичні (протеази) ферменти та амілазу. Саме із застосування голландським лікарем Д. Флешем понад 150 років тому панкреатину у вигляді порошку розпочалась історія ензимної терапії. ФП другої групи характеризуються значною різномірністю та різноспрямованістю дії, їх призначають як при патології ПЗ, так і при мультиорганній гастроентерологічній патології (захворювання шлунка, кишечника, гепатобіліарної системи, порушення моторно-евакуаторної функції ТК, режиму і характеру харчування). Така майже універсальність ФП зумовлена тим, що у їхньому складі немає жовчних кислот, тож вони не впливають на моторику ТК, секрецію жовчі і функцію жовчовивідних шляхів [3, 7].

Препарати третьої групи, до складу яких входять жовчні кислоти (ЖК), збільшують панкреатичну секрецію та холерез, стимулюють моторику кишечника і жовчного міхура, вони показані хворим із зовнішньою недостатністю ЗНПЗ, порушенням шлункової секреції (гіпо- та анацидному хронічному гастриті), малорухомому способі життя, короткочасних порушеннях у дієті. Крім того, ці препарати підвищують осмотичний тиск у кишечнику, що сприяє усуненню закрепів, та зменшують метеоризм [5]. Але комбіновані ФП протипоказані хворим із больовим синдромом ХП, при хронічних гепатитах і цирозах, холестатичних захворюваннях, виразковій, рефлюксній хворобах (ЖК притаманна пошкоджувальна дія на слизовий шар ТК), запальних захворюваннях товстої кишки, при синдромі хронічної діареї.

ФП рослинного та грибового походження (четверта група) характеризуються високою стабільністю у кислому середовищі, стійкістю до дії інгібіторів ферментів ПЗ, що робить застосування ферментів цієї групи перспективним методом. Проте значним недоліком цих препаратів на сьогодні є невисока ефективність рослинної та грибової ліпази порівняно із тваринною [22].

Крім того, є комбіновані ФП, в яких поєднано високоактивні ферменти тваринного і рослинного походження з вітамінами («Вобензим»). За даними авторів, ці препарати характеризуються протизапальною, протинабряковою, фібринолі-

тичною, імуномодулювальною та вторинною знеболювальною дією [13].

Дисахаридози (шоста група) здатні розщеплювати дисахарид лактозу на моносахарозу (глюкозу та галактозу), що зумовлює призначення їх при транзиторній та вторинній лактазній недостатності, переважно у немовлят. Хворим дорослого віку ці ФП призначають зазвичай у комплексі з іншими препаратами травлення.

Травна активність ФП визначається в одиницях дії, стандартизованих Європейською фармакопеею, а не кількістю панкреатину в міліграмах чи грамах. Активність ФП визначає ліпаза, оскільки саме ліпазна недостатність розвивається значно раніше, ніж протеазна та амілазна.

Збереження активності ферментів, що входять до складу препаратів травлення, забезпечується оптимальною кількістю і співвідношенням основних панкреатичних ферментів, стійкістю до дії соляної кислоти за рахунок кислотостійкої оболонки та швидкому вивільненню і реалізації терапевтичного ефекту у проксимальному відділі дванадцятипалої кишки (ДПК) в інтервалі рН 5–7 [12, 24].

Дуже важливою є наявність різних за ензимною активністю форм випуску ФП (з помірним та високим вмістом панкреатичних ферментів, наприклад, «Пангрол 10 000», «Пангрол 20 000» та «Пангрол 25 000»), що дає змогу лікарю не лише адекватно визначити та корегувати дозу препарату залежно від ступеня ЗНПЗ, виявив больового і диспепсичного синдромів, результатів лабораторних досліджень, а й значно поліпшити комплаєнс пацієнтів [8, 12].

Тривалість ферментотерапії може бути нетривалою – кілька днів (переїдання, зміна характеру харчування (під час подорожі), місяців або протягом усього життя (замісна терапія). Численні дослідження та клінічні спостереження довели, що ефект звикання не розвивається (навіть на тлі тривалого застосування), внаслідок чого не виникає потреби підвищувати дозу ФП. Використання високих доз ФП не викликають атрофії ПЗ, а, навпаки, забезпечують функціональний спокій та перешкоджають фіброзу органа [6, 9].

Традиційно ФП випускають у вигляді:

- пігулок без ентеросолюбильної оболонки («Мезим-форте»);
- пігулок, укритих ентеросолюбильною оболонкою («Мезим-форте 10 000», «Пангрол 20 000», «Панзинорм-форте Н 20 000») [3];
- мікропігулок панкреатину, укритих ентеросолюбильною оболонкою, в кишковорозчинних капсулах з високим вмістом ліпази («Пангрол 10 000», «Пангрол 25 000») [8];

- мінімікросферичних препаратів панкреатину укритих ентеросолюбильною оболонкою, в кишковорозчинних капсулах («Креон 10 000», «Креон 25 000», «Креон 40 000») [7].

Форма випуску та розмір препарату є важливим фактором, що значною мірою визначає результати лікування. ФП у вигляді мікропігулок та мінімікросфер діаметром до 2 мм забезпечують швидке та гомогенне змішування ферментів з харчовим хімузом за рахунок значної площі контакту та одночасне проходження зі шлунка до ДПК, що робить ці ФП значно ефективнішими порівняно з традиційними пігулками [7].

Основними чинниками неефективності ферментної терапії слід вважати:

- недотримання хворим призначеної дієти (споживання жирної, надмірної кількості їжі та ін.);
- порушення пацієнтом призначеного режиму терапії, зокрема прийом ФП асинхронно з їжею);
- неврахування лікарем мультиорганної гастроентерологічної патології у хворого (целиакія, синдром надмірного бактеріального росту та ін.);
- інактивація ФП секретом шлунка або ДПК, унаслідок його закиснення, зниженої моторики кишечника (дуоденостаз, синдром надмірного бактеріального росту);
- недостатня доза ФП;
- використання ФП після закінчення терміну зберігання.

ФП потрібно вживати перед або під час їди, не розжовуючи, запивати достатньою кількістю рідини. Побічні ефекти дії ФП зустрічаються дуже рідко (менше ніж 1 %) і мають зазвичай дозозалежний характер [19].

Клінічний перебіг захворювання зазвичай є головним чинником у виборі ФП, проте доказова медицина висуває певні вимоги до встановлення діагнозу з максимальним використанням точних швидких неінвазивних (бажано) сучасних методів дослідження.

Серед методів, які дають можливість виявити патологічні зміни структури ПЗ, зокрема ступінь фібротизації паренхіми залози, наявність конкрементів, розширення вірсунгової протоки, широко використовують ультразвукову діагностику органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), оглядову Ро-графію, комп'ютерну томографію, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію, ендоскопічну сонографію. За результатами цих досліджень можна припустити екзокринну патологію ПЗ, проте неможливо визначити ступінь ферментопатії та контролювати ефективність замісної терапії [19].

Тести (методи), за допомогою яких оцінюють екзокринну функцію ПЗ, поділяються

на зондові (визначають протеолітичну, ліполітичну, амілолітичну активність у дуоденальному або панкреатичному вмісті) та беззондові (в основі лежить пероральне введення специфічних для ферментів ПЗ субстратів). Після взаємодії останніх з ферментами ПЗ у сечі, сироватці крові, видихуваному повітрі визначають продукти метаболізму, кількість яких вказує на ступінь ЗНПЗ.

Золотим стандартом діагностики порушень екскреторної функції ПЗ вважається секретин-холецистокінін-панкреозиміновий тест (зондовий метод). Однак цей високоефективний, точний метод має значні обмеження у використанні через його інвазивність, високий ризик розвитку ускладнень під час обстеження, нестандартизованість результатів, високу вартість [24].

Серед беззондових методів лабораторної діагностики не втратило своєї актуальності копрологічне дослідження. На зниження екскреторної функції ПЗ вказують стеато-, аміло- та креаторея у копрограмі. Проте за рахунок значних компенсаторних можливостей ПЗ ці симптоми спостерігаються при ураженні 90 % тканини залози. Такі значні порушення дуже тяжко, а іноді й неможливо компенсувати за рахунок замісної терапії ферментними препаратами. Крім того, слід пам'ятати, що стеато-, аміло- та креаторея можуть бути виявами патології кишечника, гепатобіліарної системи. Отже, значним недоліком копрологічного дослідження є невисока специфічність і чутливість, недостатня інформативність на початкових стадіях та при легких формах ЗНПЗ [24].

Цим пояснюється актуальність запровадження нових методів діагностики, за допомогою яких на доклінічній стадії можна було б визначати ЗНПЗ. Одним із таких методів діагностики зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ є визначення рівня фекальної еластази-1 (протеолітичного ферменту, який синтезується у ПЗ, є абсолютно специфічним для людини (на результаті тесту не впливає замісна терапія), не інактивується під час транзиту травним каналом). Пе-

ревагами цього методу дослідження є простота і відносно невисока вартість. Важливо пам'ятати, що синдром мальабсорбції може бути зумовлений не лише ЗНПЗ, а й іншими патологічними станами (захворювання кишечника, гепатобіліарної системи, синдром надмірного бактеріального росту), що пояснює відсутність кореляції між показниками рівня панкреатичної еластази та вмістом нейтрального жиру, м'язових волокон, жирних кислот під час копрологічного дослідження [18].

До сучасних методів діагностики патології ПЗ, запроваджених у клінічну практику останніми роками, належать ¹³C-змішаний тригліцеридний та ¹³C-амілазний дихальні тести. Вони доволі прості, мають майже 100 % чутливість і специфічність, використовуються для визначення активності панкреатичної ліпази та амілази у просвіті кишечника [11, 25]. Результати тестів дають можливість призначати хворим цілеспрямоване та адекватне лікування, контролювати ефективність запровадженої замісної терапії та прогнозувати перебіг хвороби [27]. Особливого значення ці тести набувають у випадках безсимптомного перебігу захворювання, стертої клінічної картини, коли немає патологічних зрушень за результатами інших методів дослідження (УЗД, копрологічне дослідження).

Висновки

Таким чином, патологічні зміни структури та функціональні порушення ПЗ зумовлюють виникнення та розвиток певної частини гострих і хронічних захворювань шкіри, їхню резистентність до лікування, неповну та нетривалу ремісію, рецидиви.

Включення препаратів на основі ферментів ПЗ до комплексного лікування хворих із поєднаною патологією шкіри та органів травлення підвищує ефективність терапії та зменшує частоту рецидивів. Крім того, вчасне призначення препаратів ферментів ПЗ запобігає розвитку тяжких станів і ускладнень з боку органів травлення, значно поліпшує якість життя пацієнтів.

Список літератури

1. Вознесенская Н.И. и др. Состояние поджелудочной железы у детей с атопическим дерматитом и дерматореспираторным синдромом // Педиатрия.— 1999.— № 1.— С. 35–37.
2. Губергриц Н.Б. Принципы ферментной терапии в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 3.— С. 20–25.
3. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А. Регулирующие механизмы Мезим-форте 10000 у больных с функциональными заболеваниями поджелудочной железы и кишечника // Семейна медицина.— 2006.— № 2.— С. 6–9.
4. Дюбкова Т.П. Гастродуоденальная патология у детей с атопическим дерматитом // Вестн. дерматол. и венерол.— 1997.— № 3.— С. 12–16.
5. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. «Фестал»: настоящее и будущее // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 5 (25)— С. 69–71.
6. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический билиарно-зависимый панкреатит.— К., 2006.— 48 с.

7. Камінський І.І. та ін. Застосування «Креону 25 000» у комплексному лікуванні atopічного дерматиту у хворих з супутньою гастроентерологічною патологією // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 2 (21).— С. 54–60.
8. Кляритская И.Л. и соавт. Опыт применения препарата «Пангрол 20 000» у больных хроническим панкреатитом // Крымський терапевт. журн.— 2006.— С. 2–6.
9. Козачок Н.І. Дегтярьова І.І., Селюк М.Н. Застосування сучасних ферментних препаратів у лікуванні хронічного панкреатиту // Ліки України.— 2004.— № 3.— С. 40–43.
10. Ласица О.И. Применение Мезим-форте 10 000 в лечении детей с дерматореспираторным синдромом и нарушением пищеварения // Здоров'я України.— 2006.— № 20.— С. 2.
11. Литинська Т.О. Діагностичні можливості дихальних тестів у хворих на хронічні дерматози з супутньою гастроентерологічною патологією // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 4 (27).
12. Литинська Т.О. Роль і місце ферментів підшлункової залози в лікуванні хворих на гострі та хронічні захворювання шкіри // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 4 (31).— С. 18–20.
13. Никула Т. Д., Мойсеенко В. О. Системна ензимна терапія при внутрішній патології // Медичний всесвіт.— 2004.— Т. 4, № 1.— С. 146–150.
14. Новоселов В.С. и соавт. Структура желудочно-кишечной патологии у больных дерматологического стационара // Мед. помощь.— 2008.— № 1.— С. 27–28.
15. Осипова Л.С. Особенности патогенетической терапии больных с крапивницей // Мистецтво лікування.— № 3 (49).— 2008.— С. 62–65.
16. Передерий В.Г. и соавт. Место дыхательных тестов в диагностике заболеваний органов пищеварения // Сучасна гастроентерол. і гепатол.— 2000.— № 1.— С. 21–25.
17. Передерий В.Г., Ткач С.М., Ларин А.С., Скопиченко С.В. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.— К.: Твиса, 2005.— 200 с.
18. Передерий В.Г., Губська О.Ю., Перекрестова О.А. Сучасні підходи до діагностики, лікування та харчування хворих на целиацію: Метод. рекомендації.— К., 2005.— 32 с.
19. Передерий В.Г., Ткач С.М. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб.— К., 1998.— 447 с.
20. Ткач С.М., Губська О.Ю. Целесообразность и клиническая эффективность ферментной терапии у больных целиакией // Здоров'я України.— 2006.— № 17.— С. 2.
21. Трутнев Л.Б., Дрыжаков А.И. Кожная патология у пациентов гастроэнтерологического отделения // Вестн. дерматол. и венерол.— 2003.— № 3.— С. 32–33.
22. Харченко Н.В., Опанасюк Н.Д. Ферментный препарат пепзим в лечении больных хроническим панкреатитом // Мистецтво лікування.— 2003.— № 6 (006).— С. 84–86.
23. Хворостинка В.Н., Ильченко И.А. Эффективность ферментных препаратов при хроническом панкреатите // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 2 (22).— С. 16–19.
24. Хронический панкреатит / Под. ред. И.В. Маева.— К., 2007.— 80 с.
25. Чичула Ю.В. ¹³C-триглицеридный дихальний тест у виявленні порушень екзокринної функції підшлункової залози // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 2 (22).— С. 44–46.
26. Яковенко Э.П. Ферментные препараты в клинической практике // Клини. фармакол.— 1998.— Т. 7, № 1.— С. 1–5.
27. Dominguez-Muoz J.E. et al. Evaluation of the ¹³C-mixed triglyceride breath test for exocrine pancreatic insufficiency // Gastroenterology.— 1998.— Vol. 114.— P. 454.

Т.А. Литинская

Дифференцированный подход к назначению ферментов поджелудочной железы больным с сочетанной патологией кожи и органов пищеварения

У больных с сочетанной патологией кожи и органов пищеварения заболевания поджелудочной железы имеют особое значение. Включение препаратов ферментов поджелудочной железы в комплексную терапию дерматозов способствует повышению эффективности лечения и снижению количества рецидивов.

T.O. Lytynska

A differentiated approach to the prescription of pancreatic enzymes to patients with combined pathology of the skin and digestive organs

In patients with combined pathology of the skin and the digestive system, diseases of the pancreas have a special place. Inclusion pancreas enzymes to the complex treatment improve effectiveness of treatment and reduce recurrences.



Е.М. Солошенко, Н.В. Жукова

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»,
Харків

Стан білкового обміну та інсуліноподібний фактор росту-1 у хворих на поширений псоріаз

Ключові слова

Поширений псоріаз, білковий обмін, інсуліноподібний фактор росту-1.

Провідне значення білкового обміну в забезпеченні усіх видів обміну речовин (анаболізм, катаболізм) визначає перспективність вивчення патогенезу псоріазу шляхом як дослідження загальних показників обміну речовин, так і розкриття обміну окремих амінокислот, оскільки функції каталізу, регуляції метаболізму, рецепторної передачі інформації, забезпечення контролю за реалізацією генетичної інформації належить саме білкам. Однак обмін білків при псоріазі до кінця все ще не досліджено. Зовсім немає даних про роль незамінної амінокислоти триптофану в розвитку механізмів формування псоріазу, хоча відомо, що триптофан є швидко лімітуючою амінокислотою в обміні білків, а її метаболіти (НАД⁺, НАДФ, серотонін, 5-оксіндолацетова кислота-ОІОК, індолацетат, мелатонін) впливають на диференціювання і проліферацію епітелію, обмін речовин у тканинах та внутрішніх органах. Є поодинокі роботи щодо прямого й опосередкованого впливу на білковий обмін інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) [6]. Тому подальше розкриття механізмів порушення білкового обміну може як розширити наші уявлення про механізми формування псоріазу, так і дати можливість розробити комплексну патогенетичну терапію на підставі вивчення стану метаболічних процесів в організмі хворих на псоріаз.

Мета роботи полягала в дослідженні стану білкового обміну, а також вмісту ІФР-1 у сироватці крові у хворих на поширений псоріаз.

Матеріали та методи

Під наглядом перебували 114 хворих віком 16–69 років. Контрольну групу становили 10 осіб

(жінок — 4, чоловіків — 6). Показники білкового обміну визначали традиційними методами. Вміст мелатоніну в сироватці крові виявляли за допомогою набору реагентів фірми IBL (Німеччина), 2,4-динітрофеніл-альдогідрозонів та 2,4-динітрофеніл-кетогідрозонів — за методом Н.Г. Геролимової, М.А. Флєрова [1–5], ІФР-1 — за допомогою тест-систем (EIA 4140, Німеччина) методом ІФА. Амінотрансферази аланінову та аспарагінову, гамма-глутаматтрансферазу, лужну фосфатазу, сечовину, креатинін, загальний білок, альбуміни досліджували з використанням наборів реагентів фірми Cone-Lab (Фінляндія) та Roche (Швеція) на біохімічному автоматичному поліаналізаторі Cobas mira фірми «Гюфман-Лярош» (Австрія, Швейцарія).

Результати та обговорення

Результати досліджень білкового обміну у хворих на псоріаз наведено в табл. 1. У пацієнтів із псоріазом прогресивної і стаціонарної стадій був підвищеним вміст загального білка, сечовини, фермента гамма-глутаматтранспептидази на тлі зниження рівня кінцевого продукту азотистого обміну — креатиніну, що вказує на інгібіцію катаболічних процесів, пов'язаних з трансформацією білка в організмі та порушенням сечовиновідновлювальної функції печінки.

Вивчення обміну триптофану виявило зміни вмісту ключових його метаболітів у сироватці крові хворих на псоріаз у прогресивній стадії перебігу. Ці порушення супроводжувалися значним підвищенням вмісту триптофану, серотоніну, мелатоніну, індиану, 5-ОІОК на тлі зниження триптофан-2,3-доксигенази (табл. 2).

Таблиця 1. Показники білкового метаболізму у хворих на поширений псоріаз

Показник	Прогресивна стадія		Стаціонарна стадія		Контрольна група	
	Кількість хворих	M ± m	Кількість хворих	M ± m	Кількість пацієнтів	M ± m
Загальний білок, г/л	76	82,55 ± 2,10	9	74,00 ± 2,20	12	67,8 ± 3,4
Альбуміни, г/л	55	44,03 ± 8,90	15	43,86 ± 8,30	12	47,3 ± 1,7
Креатинін, мкмоль/л	74	53,91 ± 2,20	9	42,67 ± 2,40	12	75,0 ± 2,2
Сечовина, ммоль/л	15	377,00 ± 3,30	11	301,00 ± 5,10	12	5,5 ± 0,9
Сечова кислота, ммоль/л	76	3,64 ± 1,92	9	5,24 ± 2,85	12	10,6 ± 8,8
Трансаміназа аспарагінова, од./л	76	25,78 ± 1,30	9	20,89 ± 1,80	12	25,0 ± 2,5
Трансаміназа аланінова, од./л	72	14,43 ± 9,27	9	11,00 ± 8,72	12	25,0 ± 2,5
Лужна фосфатаза, од./л	73	121,97 ± 6,60	9	91,33 ± 5,10	12	175,0 ± 9,5
Гамма-глутаматтранспептидаза, од./л	74	51,43 ± 5,30	11	37,14 ± 3,83	12	42,5 ± 4,2

Таблиця 2. Метаболізм триптофану у хворих на поширений псоріаз у прогресивній стадії

Показник	Хворі		Контрольна група	
	Кількість хворих	M ± m	Кількість пацієнтів	M ± m
Триптофан, мкм/л	114	65,45 ± 5,91	40	36,00 ± 1,50
Серотонін, мкм/л	114	1,34 ± 0,16	40	0,45 ± 0,02
5-ОІОК, мкм/л	114	0,39 ± 0,09	40	0,23 ± 0,02
Мелатонін, пкг/л	113	64,00 ± 47,16	39	5,68 ± 0,20
Індикан, мкм/л	113	4,15 ± 0,42	39	2,22 ± 0,10
Триптофан 2,3-деоксигеназа, ммоль кінуреніну/(мг білка · год)	113	35,66 ± 5,12	38	66,45 ± 1,80

Примітка. Різниця за усіма показниками вірогідна (p < 0,05).

Зростання в сироватці крові рівнів серотоніну і мелатоніну за підвищення вмісту 5-ОІОК можна пов'язати з підвищенням активності ферменту моноамінооксидази, що каталізує дезамінацію та знешкодження біогенних моноамінів.

Підвищення вмісту індикану в прогресивній стадії псоріазу порівняно з показниками умовно здорових осіб свідчить про порушення структурно-метаболічних процесів, пов'язаних з роботою травного каналу на тлі можливих змін його мікробіоценозу.

У прогресивній та стаціонарній стадіях псоріазу зареєстровано підвищення 2,4-динітрофенілальдогідрозонів, гамма-глутаматтранспептидази, НЕЖК порівняно з відповідними показниками практично здорових осіб, що свідчить про порушення метаболізму білків, зокрема їхніх окиснювальних форм [3]. Дослідження вмісту амінокислот у пацієнтів із прогресивною стадією псоріазу виявило підвищення практично усіх амінокислот порівняно з показниками практично здорових осіб (табл. 3). Значні зміни пулу плазмових амінокислот виявлено з боку

тих амінокислот, які беруть участь у циклі побудови сечовини (аргінін та орнітин). Ці порушення супроводжуються підвищенням вмісту аргініну та зниженням — орнітину, що призводить до інгібіції синтезу сечовини та накопичення аміаку в сироватці крові.

Оскільки синтез сечовини відбувається в гепатоцитах печінки, безпосередньо в мітохондріях, можна говорити про значні структурно-метаболічні порушення функцій енергетичного обміну та знешкодження аміаку при псоріазі.

Результати дослідження глюкогенних та кетагенних амінокислот наведено в табл. 4. Вміст усіх амінокислот підвищений, окрім орнітину, аргініну, аспарагіну, що вказує на активізацію окиснювальних процесів і мобілізацію відновлювального синтезу паралельно з порушенням білкового обміну.

Дослідження рівнів нейромедіаторних амінокислот, які забезпечують рівновагу гальмувальних і подразливих процесів, представлено в табл. 5.

Вміст ІФР-1 як гормонального посередника дії соматотропного гормону в сироватці крові у хво-

Таблиця 3. Вміст амінокислот у хворих на поширений псориаз у прогресивній стадії

Показник	Хворі		Контрольна група	
	Кількість хворих	М ± m	Кількість пацієнтів	М ± m
Триптофан, мкм/л	114	65,45 ± 5,91	40	36,00 ± 1,50
Треонін, нмоль/мл	46	56,52 ± 1,70	21	36,78 ± 1,43
Серин, нмоль/мл	46	31,70 ± 0,93	21	47,80 ± 1,48
Глутамін, нмоль/мл	46	201,02 ± 4,29	21	288,14 ± 3,73
Аргінін, нмоль/мл	46	18,48 ± 0,67	21	25,27 ± 0,80
Оксипролін, нмоль/мл	46	18,80 ± 1,40	21	12,90 ± 1,06
Аміак, нмоль/мл	46	21,51 ± 0,50	21	17,14 ± 0,30
Орнітин, нмоль/мл	46	7,72 ± 0,24	21	11,20 ± 0,32
Мочевина, нмоль/мл	46	53,50 ± 1,21	21	85,79 ± 1,27
Аспарагін, нмоль/мл	46	12,94 ± 1,00	21	17,84 ± 1,12

Примітка. Різниця за усіма показниками вірогідна (p < 0,05).

Таблиця 4. Вміст глюкогенних і кетагенних амінокислот у хворих на поширений псориаз у прогресивній стадії

Показник	Хворі		Контрольна група	
	Кількість хворих	М ± m	Кількість пацієнтів	М ± m
Ізолейцин + лейцин, нмоль/мл	46	12,13 ± 0,41	21	5,54 ± 0,19
Тирозин, нмоль/мл	46	12,92 ± 0,35	21	8,38 ± 0,16
Фенілаланін, нмоль/мл	46	16,02 ± 0,29	21	8,76 ± 0,24
Лізин, нмоль/мл	46	35,56 ± 0,87	21	21,23 ± 0,33
Триптофан, нмоль/мл	46	25,51 ± 0,42	21	22,39 ± 0,64
Пролін, нмоль/мл	46	38,54 ± 1,35	21	46,31 ± 1,45
Аланін, нмоль/мл	46	47,53 ± 1,56	21	61,75 ± 1,01
Валін, нмоль/мл	46	39,27 ± 4,60	21	16,12 ± 0,58
Гістидин, нмоль/мл	46	14,87 ± 0,33	21	8,87 ± 0,25

Примітка. Різниця за усіма показниками вірогідна (p < 0,05).

Таблиця 5. Нейромедіаторні амінокислоти у хворих на поширений псориаз у прогресивній стадії

Показник	Хворі		Контрольна група	
	Кількість хворих	М ± m	Кількість пацієнтів	М ± m
Гліцин, нмоль/мл	46	36,27 ± 1,05	21	49,42 ± 1,43
ГАМК, нмоль/мл	46	23,28 ± 1,18	21	43,70 ± 1,13
Таурин, нмоль/мл	46	15,65 ± 0,56	21	25,54 ± 0,85
Аспартат, нмоль/мл	46	6,61 ± 0,15	21	3,92 ± 0,22
Глутамат, нмоль/мл	46	30,12 ± 1,03	21	18,01 ± 1,08

Примітка. Різниця за усіма показниками вірогідна (p < 0,05).

ГАМК — гамма-аміномасляна кислота.

рих на поширений псориаз підвищений більше ніж утричі, а після лікування знижується більш як удвічі ((498,98 ± 22,81) та (269,11 ± 15,31) нг/мл відповідно), але так і не досягає показників практично здорових осіб контрольної групи

((148,00 ± 10,85) нг/мл). Ці показники підтверджують дані досліджень останніх років про те, що ІФР-1, який має імунотропні та нейромедіаторні властивості, прямо або опосередковано впливає на регуляцію білкового обміну [6].

Таким чином, у хворих на псоріаз виявлено порушення білкового обміну та його регуляції, які виявляються підвищенням вмісту загального білка, сечовини, ферменту гамма-глутамат-транспептидази на тлі зниження рівня кінцевого продукту азотистого обміну — креатиніну.

Особливо значні порушення реєструються в метаболізмі незамінної амінокислоти триптофану, які супроводжуються вірогідним підвищенням вмісту триптофану, серотоніну, мелатоніну, індиану, 5-оксиіндолоцетової кислоти на тлі зниження триптофан-2,3-доксигенази, що, ймовірно, впливає на диференціювання і проліферацію епітелію, обмін речовин у тканинах і внутрішніх органах. У хворих на псоріаз у прогресивну і стаціонарну стадії зареєстровано підвищення 2,4-динітрофенілальдогідрозонів, гамма-глутаматтранспептидази, НЕЖК, що свідчить також про порушення метаболізму окиснювальних форм білків. Значні зміни пулу плазматичних амінокислот виявлено з боку тих амінокислот, які беруть участь у циклі побудови сечовини. Ці зміни виявляються підвищенням вмісту аргініну, зниженням вмісту орнітину, що призводить до інгібіції синтезу сечовини та накопичення аміаку в сироватці крові, і свідчать про значні структурно-метаболічні порушення функцій енергетичного обміну та знешкодження аміаку при псоріазі. З глюкогенних і кетагенних амінокислот спостерігалося підвищення вмісту ізолейцину+лейцину, тирозину, фенілаланіну, лізину, валіну, гістидину на тлі зниження вмісту проліну та аланіну. Із нейромедіаторних амінокислот був підвищеним вміст аспартату і глутамату на тлі зниження рівнів гліцину, таурину, гамма-аміномасляної кислоти.

Висновки

При поширеному псоріазі порушується білковий обмін та його регуляція (підвищується вміст загального білка, сечовини, ферменту гамма-глутаматтранспептидази на тлі зниження рівня кінцевого продукту азотистого обміну — креатиніну, а також підвищення вмісту ІФР-1).

Порушення метаболізму незамінної амінокислоти триптофану супроводжується вірогідним підвищенням вмісту триптофану, серотоніну, мелатоніну, індиану, 5-ОІОК на тлі зниження триптофан-2,3-доксигенази.

Порушення метаболізму окиснювальних форм білків у прогресивну і стаціонарну стадії псоріазу призводить до підвищення 2,4-динітрофенілальдогідрозонів, гамма-глутаматтранспептидази, НЕЖК.

Зміни пулу плазматичних амінокислот, особливо з боку тих, які беруть участь у циклі синтезу сечовини, супроводжується підвищенням вмісту аргініну на тлі зниження вмісту орнітину, що призводить до інгібіції синтезу сечовини та накопичення аміаку в сироватці крові, та свідчать про значні структурно-метаболічні порушення функцій енергетичного обміну, а також знешкодження аміаку при псоріазі.

Порушення глюкогенних і кетагенних амінокислот призводить до підвищення вмісту ізолейцину + лейцину, тирозину, фенілаланіну, лізину, валіну, гістидину за зниження вмісту проліну й аланіну.

Порушення нейромедіаторних амінокислот супроводжуються підвищенням вмісту аспартату та глутамату на тлі зниження вмісту гліцину, таурину та гамма-аміномасляної кислоти.

Список літератури

1. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике.— Одесса: Экология, 2005.— 607 с.
2. Методы биохимических исследований / Под ред. проф. М.И. Прохоровой.— Ленинград: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982.— 270 с.
3. Окислительная модификация белка сыворотки крови человека, методы ее определения / Е.Е. Дубинина, Р.О. Бурмистрова, Д.А. Хадиев, И.Г. Порогов // Вопросы мед. химии.— 1996.— Т. 41, вып. 1.— С. 24—26.
4. Практикум по биохимии / Под ред. С.Е. Северина, Т.А. Соловьевой.— М.: Изд-во МГУ, 1989.— С. 160—161.
5. Руководство к лабораторным работам по биологической химии / Под ред. Т.Т. Березова.— М.: Медицина, 1976.— С. 118—256.
6. Шарова А.А. Роль системы гормон роста — инсулиноподобные факторы роста в физиологии кожи и патогенезе псориаза // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.— 2011.— № 3.— С. 38—41.

Э.Н. Солошенко, Н.В. Жукова

Состояние белкового обмена и инсулиноподобный фактор роста-1 у больных распространенным псориазом

Представлены результаты исследования состояния белкового обмена и содержания в сыворотке крови инсулиноподобного фактора роста-1 у 114 больных распространенным псориазом. Полученные данные свидетельствуют о нарушении белкового обмена и его регуляции. Особенно значительные нарушения регистрируются в метаболизме аминокислоты триптофана, что, вероятно, сказывается на дифференцировке и пролиферации эпителиальных клеток.

E.M. Soloshenko, N.V. Zhukova

Protein metabolism status and insuline-like growth factor-1 in patients with spread psoriasis

State of the protein metabolism and insulin-like growth factor-1 in patients with generalized psoriasis. Results of protein metabolism status and content of the serum insulin-like growth factor-1 in the blood serum of 114 patients with generalized psoriasis are presented. Received data confirm protein metabolic disorder and its regulation. The most significant disturbance registered in metabolism of tryptophan. Such disturbance could have influence to differentiation and proliferation of epithelial cells.



Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Возможности такролимуса в лечении больных хроническими дерматозами

Ключевые слова

Хронические дерматозы, лечение, топические ингибиторы кальциневрина, такролимус.

Проблема рациональной терапии хронических воспалительных дерматозов (атопический дерматит, псориаз, экзема) является актуальной в современной дерматологии и обусловлена продолжающимся ростом заболеваемости как среди взрослых, так и среди детей, хроническим рецидивирующим течением, увеличением количества больных с формами заболеваний, резистентных к традиционному лечению [4, 5, 20]. В терапии ряда хронических дерматозов сегодня нет достаточно эффективных методов, приводящих к полному излечению, несмотря на многочисленные исследования во всем мире. Частые рецидивы приводят к потере трудоспособности, значительным материальным затратам, вызывают психологические расстройства и снижают качество жизни пациентов.

Наиболее важным и значимым направлением всего терапевтического комплекса была и остается наружная терапия с ее уникальной возможностью непосредственного воздействия на очаг поражения. Топическая терапия является патогенетически обоснованной и абсолютно необходимой для большинства больных дерматозами. Такая принципиальная важность топической терапии объясняется несколькими факторами. Во-первых, ведущее значение в развитии большинства воспалительных дерматозов придается иммунным механизмам, при этом иммуноопосредованные воспалительные процессы протекают в эпидермисе и дерме. Во-вторых, при дерматозах крайне важно не только купировать воспаление, но и обеспечить длительный контроль над заболеванием, достичь восстановления и поддержания целостности кожного барьера [1, 3, 4]. Иными словами, наружная терапия — это

именно тот вид лечения, который может изменить течение и исход ряда дерматозов.

В настоящее время золотым стандартом, базовой терапией при многих воспалительных дерматозах являются топические глюкокортикостероиды (ТГКС). Активное клиническое использование топических стероидов при псориазе, хронической экземе, аллергическом контактном дерматите и других заболеваниях кожи объясняется их высокой противовоспалительной, противоаллергической, иммуносупрессивной активностью, а также сосудосуживающим и антипролиферативным действием. Выполняя роль мощного патогенетического воздействия, ТГКС позволяют быстро устранить воспалительные изменения кожи, уменьшить субъективные симптомы дерматозов. На сегодняшний день арсенал ТГКС для наружного применения чрезвычайно велик и разнообразен. Успех терапии во многом определяется правильным выбором стероида с учетом его активности, формы и метода применения в зависимости от характера, стадии течения, локализации дерматоза. Однако не следует забывать, что частое, порой неконтролируемое применение ТГКС может привести к развитию как местных (истончение кожи, стрии, телеангиэктазии, акнеiformные высыпания), так и системных побочных явлений, особенно у детей до 2 лет в случае компрометированного кожного барьера (синдром Кушинга, развитие катаракты, замедление роста) [3, 6, 19].

Несмотря на то, что в последние годы дерматологи все чаще назначают ТГКС последнего поколения (гидрокортизона 17-бутират, метилпреднизолон ацепонат и др.), «гормонофобии» существуют и связаны прежде всего с развитием

побочных эффектов применения фторированных топических стероидов II и III поколений. Все еще отмечаются нарушения общепринятых рекомендаций по применению ТГКС со стороны как врача, так и самого пациента: нередко больным сразу назначают фторированные ТГКС, не соблюдается режим терапии (кратность нанесения, применение препарата в достаточном количестве, длительность терапии, использование средств лечебной косметики).

Как известно, при бронхиальной астме алгоритм применения ингаляционных кортикостероидов предусматривает регулярное их использование в качестве поддерживающей терапии больными со всеми степенями тяжести заболевания. При воспалительных дерматозах невозможность такого подхода к назначению ТГКС в той или иной степени связана прежде всего с высоким потенциальным риском развития системных и местных нежелательных реакций. Так, сегодня не вызывает сомнений тот факт, что ТГКС следует применять коротким курсом (2–4 недели у детей и до 6 недель у взрослых) только для лечения обострений, но не в целях их профилактики, хотя в ряде опубликованных работ такой подход рассматривается. Влияние ТГКС на течение некоторых дерматозов, в частности псориаза, остается недоказанным. Все чаще наблюдаются случаи нечувствительности кожи к ТГКС и/или снижение терапевтического эффекта этих препаратов у пациентов с упорным, затяжным характером заболевания в силу индивидуальных особенностей организма или по причине неадекватно подобранной терапии [5, 16]. В формировании резистентного к терапии и более тяжелого рецидивирующего течения атопического дерматита (АД) определенную роль играет бактериальная и грибковая колонизация. В практике дерматолога довольно часто встречаются дерматозы, локализирующиеся на коже лица (хроническая красная волчанка, себорейный дерматит, хроническая экзема, аллергический контактный дерматит), особенно периорбитальной области, при которых длительное использование стероидов ограничено и чревато развитием ряда осложнений. Поэтому внедрение новых высокоэффективных и безопасных в применении топических средств, альтернативных ТГКС по скорости наступления и выраженности противовоспалительного действия, является важнейшей задачей клинической дерматологии.

Сегодня можно считать доказанным, что на течение АД способна оказать влияние новая группа нестероидных противовоспалительных средств — топические ингибиторы кальциневрина (ТИК). В настоящее время ТИК показаны

для лечения АД различной степени тяжести заболевания (пимекролимус — при легкой и средней, такролимус — средней и тяжелой) детям в возрасте старше 2 лет и взрослым [3, 6–8, 30]. ТИК эффективны при использовании короткими и длительными курсами лечения. Возможно длительное применение ТИК у пациентов с резистентными формами АД, особенно в области лица и шеи.

Такролимус реализует механизм действия, заключающийся в ингибировании фосфатазы кальциневрина, что препятствует дефосфорилированию фактора активированных Т-клеток (NF-AT) и его транслокации в ядро клетки. В результате происходит ингибирование транскрипции генов ключевых провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 2, 3, 4, 8, 10 и фактора некроза опухоли α , интерферона- γ . Помимо этого, такролимус обладает широким спектром иммуномодулирующих эффектов при различных заболеваниях кожи за счет супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов (гистамин, триптаза), снижения экспрессии молекулы межклеточной адгезии ICAM 1 и E-селектина при повреждении сосудов, а также угнетения экспрессии рецептора ИЛ-8 и высокоаффинного поверхностного рецептора для иммуноглобулина E на клетках Лангерганса, что ведет к снижению их активности и презентации антигена Т-лимфоцитам [6, 7, 36].

При лечении заболеваний кожи у детей старше 2 лет такролимус применяют в виде 0,03 % мази, у взрослых (в возрасте старше 16 лет) — в виде 0,1 % мази. В рамках международных рандомизированных клинических испытаний продемонстрировано, что длительное использование такролимуса два раза в неделю у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД с частотой обострений более 4 раз в год в анамнезе во много раз сокращает количество рецидивов и увеличивает продолжительность периода ремиссии. Целесообразность назначения такой поддерживающей терапии определяется эффективностью предшествующего лечения по стандартной схеме 2 раза в сутки. Такролимус — единственный препарат, официально одобренный Европейским агентством лекарственных средств к применению два раза в неделю в течение 12 мес и более [35]. В настоящее время мазь такролимуса («Протопик», Astellas Pharma Europe B.V.) по праву считается одним из наиболее хорошо изученных в дерматологии ТИК, и уже более 20 миллионов больных во всем мире применяют мазь такролимуса для профилактики и лечения обострений АД различной степени тяжести.

Эффективность и безопасность такролимуса доказана многими рандомизированными контролируруемыми клиническими испытаниями [25, 28, 33, 34]. Результаты нескольких фармакокинетических исследований такролимуса у детей и взрослых свидетельствуют о его минимальной абсорбции в системный кровоток, отсутствии влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Кроме того, при длительном применении у взрослых сроком до 1 года не отмечено кумуляции такролимуса в коже и сыворотке крови, влияния на содержание керамидов в роговом слое, атрофогенного эффекта, который обычно развивается уже на 8-й день применения некоторых ТГКС в результате ингибирования ими синтеза коллагена в коже [17, 34].

Данные, полученные в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании 570 больных с умеренным и тяжелым АД показали, что такролимус как минимум сравним или превосходит терапевтическую активность ТГКС у детей и взрослых [33]. Продолжительное использование мази такролимуса 0,1 % в лечении взрослых с АД среднетяжелого и тяжелого течения более эффективно, чем применение ТГКС [25]. Причем подавление уровня воспалительных клеток, а также экспрессии цитокинов и рецепторов хемокинов наблюдалось в большей степени при аппликации такролимуса. Таким образом, такролимус играет важную роль не только в торможении продукции цитокинов, но и ИЛ-12-индуцированном переключении Th₂- на Th₁-цитокинный профиль, что характерно для хронического течения АД. Несомненно, уменьшение частоты обострений АД и потребности в ТГКС при использовании ТИК свидетельствуют о стероидосберегающем эффекте ТИК [15].

Применение мази такролимуса (0,1 и 0,03 %) в течение 12 недель терапии обусловило достоверно выраженное улучшение клинических симптомов заболевания у 351 ребенка 2–15 лет со средней и тяжелой формой АД: как минимум умеренное улучшение наблюдалось по окончании лечения у 72,6 % больных, применявших 0,03 % мазь такролимуса, у 78 % пациентов, в лечении которых использована 0,1 % мазь такролимуса, по сравнению с 26,7 % пациентов в группе плацебо [28]. Сравнительное исследование эффективности и безопасности длительного применения такролимуса у 568 взрослых больных показало выраженный регресс симптомов АД через 6 недель терапии в 85 % случаев, через 26 и 52 недели — в 91 % случаев, при этом сохранялась высокая эффективность препарата на протяжении 2 лет наблюдения [25].

Интерес представляют сравнительные исследования эффективности и безопасности такролимуса и пимекролимуса у детей и взрослых, страдающих АД [28]. В рандомизированных испытаниях, проведенных двойным слепым методом, приняли участие 1065 больных АД различной степени тяжести, которые использовали 0,1 % (взрослые) и 0,03 % (дети) мазь такролимуса в сравнении с 1 % кремом пимекролимуса 2 раза в сутки на протяжении ≤ 6 нед. Лечение такролимусом приводило к более выраженному снижению индекса EASI, чем терапия пимекролимусом во всех группах, с достоверными различиями для взрослых и детей со среднетяжелым и тяжелым АД. Клиническая эффективность лечения (исчезновение или почти полное исчезновение проявлений дерматоза) наблюдалось у 45,7 % взрослых, применявших мазь такролимуса, по сравнению с 27,1 % больных, использовавших крем пимекролимуса ($p < 0,001$); статистически значимое преимущество такролимуса выявлено и у детей с АД среднетяжелого и тяжелого течения (32,4 по сравнению с 17,7 %; $p < 0,01$).

Одним из важных свойств ТИК является противозудный эффект, позволяющий предотвратить расчесы кожи или минимизировать этот процесс, который в свою очередь приводит к усилению воспаления, вторичным инфекциям кожи и прогрессированию тяжести течения АД. Взрослые больные АД отмечали уменьшение выраженности зуда в группе такролимуса на 3-й день от начала лечения [21]. Ингибиторы кальциневрина в топической форме идеальны для лечения АД с локализацией в периорбитальной области, где абсорбция ТГКС наиболее высока и есть опасность повышения внутриглазного давления.

Обнаружено также, что ТИК достоверно уменьшают степень колонизации кожи *S. aureus* у больных АД, причем тормозящий эффект отмечен в первую неделю от начала терапии, тогда как ТГКС снижают уровень *S. aureus* лишь через 2 нед [16]. Кратковременная терапия мазью такролимуса 0,1 % (в течение 3 нед), по данным SCORAD и иммуногистохимических исследований, улучшает клиническое течение и уменьшает экспрессию Toll-like рецепторов (TLR) 1 в коже, которая может ингибировать антимикробный потенциал TLR-2 в очагах АД [9]. Этот факт еще раз подтверждает важную роль Th₂-опосредованного воспаления кожи и колонизации бактерий, при которых огромную роль играют взаимоотношения между цитокинами, адгезивными молекулами и антимикробными пептидами.

С момента клинического использования ТИК уже накоплен достаточный опыт о переносимос-

ти и безопасности лекарственных препаратов этой группы. До недавнего времени остро дискутировался вопрос о возможности образования лимфом в результате их применения. Независимые американские и европейские эксперты, специализирующиеся в области дерматологии, эпидемиологии, онкологии (посттрансплантационной и детской) не подтвердили связи между применением такролимуса и повышением риска развития опухоли [10, 14]. В большей степени индукция иммуносупрессии и повышение риска возникновения опухолей кожи и лимфом, возможно, связаны с использованием системных кортикостероидов. Наибольший риск возникновения лимфомы представляет тяжелая форма АД [26]. Такролимус имеет ряд противопоказаний, в числе которых гиперчувствительность к самому препарату, макролидам и вспомогательным веществам, период беременности и кормления грудью, возраст до 2 лет. Из нежелательных реакций ТИК иногда отмечают усиление гиперемии, транзиторное жжение или зуд кожи в месте аппликации, которые обычно проходят в течение первой недели терапии.

Иммуномодулирующие, противовоспалительные и противогрибковые свойства такролимуса обусловили его применение при себорейном дерматите. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования 0,1 % мази такролимуса показали высокую эффективность и переносимость препарата в лечении себорейного дерматита лица умеренной степени тяжести [11]. Сравнение эффективности и безопасности такролимуса со стандартным ТГКС у взрослых пациентов показало, что для достижения значительного улучшения потребовалось меньшее количество дней применения 0,1 % мази такролимуса, чем 1 % гидрокортизоновой мази (соответственно в среднем 7,6 и 15,6 сут; $p < 0,05$) [27].

Способность такролимуса ингибировать продукцию ключевых для Т-клеточного иммунного ответа цитокинов, оказывать местное иммуносупрессивное действие обосновывает его использование при гнездной алопеции. В двух исследованиях установлено возобновление роста волос на коже животных после топического применения такролимуса, пероральный способ приема препарата оказался неэффективным [31]. Топическое использование такролимуса у пациентов с гнездной алопецией требует дальнейшего изучения, так как полученные результаты неоднозначны. Лечение 0,01 % мазью такролимуса 2 раза в день в течение 24 нед у больных с очаговой алопецией, поражающей от 25 до 75 % волосистой части головы, не имело выраженного пози-

тивного эффекта, при этом часть пациентов использовать препарат отказалась из-за мажевой формы, остальные отмечали дальнейшую потерю волос или отсутствие эффекта [32].

Лечение витилиго сегодня является нерешенной проблемой [2, 4]. Теоретическим обоснованием для использования иммуномодуляторов кортикостероидной и макролидной структуры в лечении витилиго явились данные о нарушениях как гуморального, так и клеточного иммунитета у больных. Сохраняют актуальность ТГКС, фототерапия (narrow-band UVB, PUVA), однако эти методы часто неэффективны и имеют побочные явления, особенно при длительном применении.

Безопасность и эффективность лечения витилиго такролимусом у детей и взрослых показана в нескольких клинических исследованиях. Лечение 30 пациентов с витилиго 0,1 % мазью такролимуса в течение 4 месяцев и более способствовало частичной репигментации у 83,3 % пациентов к концу четвертого месяца, при этом у 1 пациента наблюдалась 100 % репигментация к концу 14-й недели, у 2 пациентов — к концу 16-й недели. Лучшие результаты получены в случаях локализации очагов на коже головы и шеи [37]. Изучение результатов лечения 79 пациентов с витилиго такролимусом (52 пациента) и ТГКС (27 больных) позволило выявить более быструю динамику терапии ТИК (у 69,3 % больных выявлена репигментация) и при давности болезни менее 12 месяцев [12]. Такролимус может значительно улучшать качество жизни больных витилиго, что подтверждено результатами плацебоконтролируемого 12-месячного проспективного исследования 31 пациента. В 81 % случаев выявлена репигментация очагов на лице и 80 % — на конечностях (особенно при использовании такролимуса под окклюзию) даже при большой продолжительности дерматоза [18]. Результаты наблюдения за 110 больными витилиго в течение 30 месяцев позволили предположить, что сочетание такролимуса и фототерапии (NB-UVB) может быть высокоэффективным при рефрактерных формах витилиго с локализацией на лице, туловище и конечностях, однако не следует забывать о фотоканцерогенном риске, который чрезвычайно высок у детей [13]. Сравнительные исследования эффективности мази клобетазола пропионата 0,05 % и такролимуса 0,1 % не выявили достоверных различий в результатах лечения детей 2—16 лет с витилиго [20].

Эффективность 0,1 % мази такролимуса при красной волчанке — одном из аутоиммунных заболеваний соединительной ткани — изучена во

многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [22]. У 30 пациентов с различными формами эритематоза после применения 0,1 % мази такролимуса два раза в сутки в течение 12 нед отмечено значительное улучшение по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Под влиянием такролимуса быстрее (в течение 28 дней) регрессировали отек и эритема в отличие от гиперкератоза. Кроме этого, значительное улучшение отмечено у пациентов с опухолоподобной формой красной волчанки. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано.

Эффективность 0,1 % мази такролимуса при псориазе лица и крупных складок (интертригинозная форма) подтверждена многочисленными исследованиями [23]. Имеются сообщения о позитивном влиянии такролимуса на течение генерализованного пустулезного псориаза, устойчивого к топической стероидной терапии [24]. В лечении обычного псориаза такролимус по эффективности уступает ТГКС в связи с тем, что молекула такролимуса более крупная и не способна

глубоко проникать в псориазные бляшки с выраженной инфильтрацией и шелушением, однако при длительной иммуносупрессивной терапии предпочтение следует отдавать менее агрессивным препаратам (ТИК или кальципотриол — аналог наиболее активного метаболита витамина D₃).

Выводы

Такролимус — представитель клеточно-опосредованных ингибиторов кальциневрина, реализующий принципиально отличающийся от ТГКС механизм действия, — доказал высокую эффективность и безопасность в лечении АД у детей и взрослых. В литературе имеются единичные сообщения об успешном применении ТИК при различных дерматозах (склероатрофический лишай, липоидный некробиоз, аллергический контактный дерматит, пузырчатка Хейли-Хейли, красный плоский лишай слизистых оболочек). ТИК обладают огромным потенциалом, открывают возможность изменить существующие подходы к лечению различных дерматозов.

Список литературы

1. Белоусова Т.А., Горячкина М.В., Филиппова В.А. Современная стратегия наружной терапии воспалительных дерматозов // *Consilium Medicum*.— 2009.— № 3.— С. 41–46.
2. Диль К., Коляденко Е.В., Кравченко А.В. Витилиго: современное состояние проблемы. Новые этиологически обоснованные подходы к терапии // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2005.— № 3.— С. 25–32.
3. Кубанова А.А., Прошутинская Д.В., Текучева Л.В., Авдиченко И.Н. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2010.— № 1.— С. 20–26.
4. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики, лечения в дерматологии и венерологии.— Х.: Факт, 2007.— 792 с.
5. Мачарадзе Д.Ш. Локальная противовоспалительная терапия при атопическом дерматите: современный подход // *Леч. врач.*— 2008.— № 5.— С. 38–43.
6. Мельниченко А.Б., Кочергин Н.Г., Билалова У.Г. Новое в наружной терапии атопического дерматита // *Практическая медицина*.— 2011.— № 2.— С. 23–26.
7. Очеленко С.А., Монахов К.Н. Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина (такролимуса) при атопическом дерматите и других заболеваниях кожи // *Рос. аллергол. журн.*— 2011.— № 2.— С. 89–95.
8. Akdis C., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // *J. Allergy. Clin. Immunol.*— 2006.— Vol. 118.— P. 152–169.
9. Antiga E., Volpi W., Torchia D. et al. Effects of tacrolimus ointment on Toll-like receptors in atopic dermatitis // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2010.— Vol. 36.— P. 235–241.
10. Bieber T., Cork M., Ellis C. et al. Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors // *Dermatology*.— 2005.— Vol. 211.— P. 77–78.
11. Braza T.J., DiCarlo J.D., Soon S.L., McCall C.O. Tacrolimus 0,1 % ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study // *Br. J. Dermatol.*— 2003.— Vol. 148.— P. 519–523.
12. Choi C.W., Chang S.E., Bak H. et al. Topical immunomodulators are effective for treatment of vitiligo // *J. Dermatol.*— 2008.— Vol. 35.— P. 503–507.
13. Fai D., Cassano N., Vena G.A. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: review of 110 patients // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2008.— Vol. 21.— P. 916–920.
14. Fonacier L., Spengel J., Ernest N. et al. Report of the topical calcineurin inhibitor task force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2005.— Vol. 115.— P. 1249–1253.
15. Fowler J., Johnson A., Chen M., Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1 % // *Cutis*.— 2007.— Vol. 79.— P. 65–72.
16. Fukushima H., Hirano T., Shibayama N. et al. The role of immune response to *Staphylococcus aureus* superantigens and disease severity in relation to the sensitivity to tacrolimus in atopic dermatitis // *Int. Arch. Allergy Immunol.*— 2006.— Vol. 141.— P. 281–289.
17. Hanifin J.M., Ling M.R., Langley R., Breneman D., Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adults patients: Part I, efficacy // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2001.— Vol. 44.— P. 28–38.
18. Hartmann A., Brocker E.B., Hamm H. Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1 % ointment in adult patients with vitiligo: results of a placebo-controlled 12-months prospective study // *Acta Derm. Venereol.*— 2008.— Vol. 88.— P. 474–479.
19. Hengge U.R., Haeck I., Timmer-de Mik L., Lentjes E. Low basal serum cortisol in patients with severe atopic dermatitis: potent topical corticosteroids wrongfully accused // *Br. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 156.— P. 979–985.
20. Ho N., Pope E., Weinstein M. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1 % vs.

- clobetasol propionate 0.05 % in childhood vitiligo // *Brit. J. Dermatol.*— 2011.— Vol. 165.— P. 626–632.
21. Kempers S., Boguniewicz M., Carter E. et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1 % with tacrolimus 0.03 % in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 51.— P. 515–525.
 22. Kuhn A., Gensch K., Haust M. et al. Efficacy of tacrolimus 0,1 % ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2011.— Vol. 65.— P. 54–64.
 23. Lebwohl M., Freeman A.K., Chapman M.S. et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis // *Arch. Dermatol.*— 2005.— Vol. 141.— P. 1152–1153.
 24. Nagao K., Ishiko A., Yokoyama T. et al. A case of generalized pustular psoriasis: treated with topical tacrolimus // *Arch. Dermatol.*— 2003.— Vol. 139.— P. 1219.
 25. Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1 % tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomized, double-blind clinical studies conducted in Japan // *Clin. Drug Invest.*— 2006.— Vol. 26.— P. 235–246.
 26. Olesen A., Engholm G., Storm H. et al. The risk of cancer among patients previously hospitalized for atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.*— 2005.— Vol. 125.— P. 445–449.
 27. Papp K.A., Papp A., Dahmer B., Clark C.S. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1 % ointment compared with tacrolimus 0.1 % ointment in adults // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2011.— Vol. 150.— P. 11–17.
 28. Paller A.S., Eichenfield L.F., Leung D.Y.M. et al. A 12 week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2001.— Vol. 44.— P. S47–57.
 29. Paller A., Lebwohl M., Fleischer A. et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2005.— Vol. 52.— P. 810–22.
 30. Paul C., Cork M., Rossi F. et al. Safety and tolerability of 1 % pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years // *Pediatrics.*— 2006.— Vol. 117.— P. 118–128.
 31. Price V.H. Therapy of alopecia areata: on the cusp and in the future // *J. Invest. Dermatol.*— 2003.— Vol. 123.— P. 207–211.
 32. Price V.H., Willey A., Chen B.K. Topical tacrolimus in alopecia areata // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2005.— Vol. 52.— P. 138–139.
 33. Reitamo S., Harper J., Bos J. et al. Therapeutics 0.03 % tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1 % hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial // *Br. J. Dermatol.*— 2004.— Vol. 150.— P. 554–562.
 34. Reitamo S., Ortonne J.P., Sand C. et al. Long-term treatment with 0.1 % tacrolimus ointment in adults with atopic dermatitis: results of a two-year, multicentre, non-comparative study // *Acta Derm. Venereol.*— 2007.— Vol. 87.— P. 406–412.
 35. Reitamo S., Bos J., Schopf E. et al. Treatment with twice-weekly tacrolimus ointment in patients with moderate to severe atopic dermatitis: results from two randomized, multicentre, comparative studies // *J. Dermatol. Treat.*— 2010.— Vol. 21.— P. 34–44.
 36. Simon D., Vassina E., Yousefi S. et al. Inflammatory cells numbers and cytokine expression after topical pimecrolimus treatment // *Allergy.*— 2005.— Vol. 60.— P. 944–951.
 37. Xu A.E., Zhang D.M., Wei X.D. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment 0.1 % in the treatment of vitiligo // *Int. J. Dermatol.*— 2009.— Vol. 48.— P. 86–90.

Л.А. Болотна

Можливості такролімусу в лікуванні хворих на хронічні дерматози

У статті представлено результати аналізу рандомізованих клінічних випробувань та оригінальних статей, присвячених оцінці ефективності і безпеки застосування топічного інгібітору кальциневрину такролімусу у хворих на атопічний дерматит та інші хронічні запальні дерматози.

L.A. Bolotnaya

Tacrolimus in the treatment of chronic dermatoses

The results of analysis of randomized clinical studies, original articles devoted to estimation of efficacy and safety topical inhibitor of calcineurine in patients with atopic dermatitis and other chronic dermatoses are presented in the article. □

Я.А. Юцковская^{1,2}, А.Д. Юцковский¹,
М.Г. Таран², Т.А. Малова²

¹ ГОУ ВПО Владивостокский государственный
медицинский университет Минздравсоцразвития
России

² ООО «Профессорская клиника Юцковских»,
Владивосток, Россия

Клинический случай абсцедирующего подрывающего перифолликулита Гоффмана*

Ключевые слова

Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана волосистой части головы, клиническое наблюдение, лечение, изотретиноин.

Абсцедирующий и подрывающий перифолликулит Гоффмана (АППГ) — редко встречающееся хроническое гнойное заболевание неясной этиологии, проявляющееся поражением волосяных фолликулов кожи головы, реже — паховой, перианальной и подмышечной областей [1].

Е. Hoffman (1868—1959) дал клиническое описание этого заболевания в 1907 году. Однако первые сообщения о данном заболевании под названием «суппуративный конглобатный перифолликулит», согласно С.М. Федорову и соавт. [2], принадлежат нашим соотечественникам — врачу Мясницкой больницы А.Н. Черногубову (заседание Московского общества дерматовенерологов, 1892) и врачу Московской Голицинской больницы С.О. Живульту («Болничная газета Боткина», 1894) [3]. За рубежом первые клинико-гистологические описания под названием *Dermatitis follicularis etperifollicularis conglobata* дали Е. Lang [4, 5], L. Spitzer [6], G. Nobl [7]. Обнаруженная морфотипическая связь воспалительного процесса с окружающей волосяной фолликул тканью послужила поводом определить заболевание как «перифолликулит».

В англоязычной литературе АППГ описывается термином «вскрывающий целлюлит скальпа» (*dissecting cellulitis of the scalp*), предложенным R. Barney [8], чем подчеркивается клини-

ческая особенность — гнойные подрывающие абсцессы, располагающиеся каналикулярно в подкожной жировой клетчатке. В отечественной литературе, начиная с работ Н.С. Ведрова [9] и А.У. Ландесмана и Я.Б. Лишанского [10], заболевание традиционно относят к инфекционным заболеваниям кожи — к группе глубоких хронических пиодермий, то есть гнойно-воспалительных, глубоко деструктурирующих дерматозов с фоновым заболеванием или нарушением иммунитета, в элементах сыпи которого преимущественно определяется кокковая инфекция [11, 12]. Термин «глубокая пиодермия» отсутствует в зарубежной дерматологии, где принято все бактериальные инфекции кожи делить лишь на две группы — первичные (один определенный или специфический возбудитель вызывает заболевание на исходно здоровой коже) и вторичные (инфекционный агент либо присоединяется к имеющейся кожной патологии и меняет клиническое течение заболевания, либо вызывает системное заболевание с поражением кожи). В соответствии с этим [10] принято считать, что при угревой болезни инфекция является вторичной. Должно было пройти около полувека с момента описания АППГ, пока в 50-х годах XX века не было доказано, что АППГ представляет собой лишь одну из форм акне, хотя и не совсем обычную.

АППГ поражает представителей обоих полов, преимущественно в возрасте 18—40 лет. Однако мужчины болеют примерно в 5 раз чаще женщин [12].

* Пластическая хирургия и косметология. — 2011. — № 4. — С. 669—675.

Патогенез

В теменно-затылочной области появляются плотные, располагающиеся глубоко в дерме, узловатые образования размером 0,5 см, цвета кожи. Затем они краснеют, увеличиваются до 1–2 см, размягчаются и сливаются. Узлы абсцедируются, и гнойногеморрагическое содержимое через фистулы под давлением извне выделяется на поверхность покрасневшей и отечной кожи одновременно в нескольких местах. Над очагом происходит необратимое выпадение волос. Начало болезни может также характеризоваться появлением мелких папуло-пустул. Процесс протекает длительно (рецидивы наблюдаются в течение многих лет) и завершается образованием грубых неправильной формы келоидоподобных рубцов. Начало и острая фаза болезни могут сопровождаться увеличением шейных регионарных лимфатических узлов, субфебрильной температурой, повышением СОЭ, лейкоцитозом, снижением уровня сывороточного альбумина, повышением содержания глобулинов, изменением клеточного иммунитета.

При бактериологическом исследовании содержимого узлов обычно выявляются различные бактериальные представители микрофлоры кожи человека: *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus group A*, *Pseudomonas aeruginosa*. Иногда возбудитель не обнаруживается вовсе [13, 14]. Можно уверенно сказать, что у АППГ нет специфического инфекционного возбудителя.

При анализе удачно проведенного R. Varney гистологического исследования [8] обнаруживается наличие в фолликулярном канале комедоноподобного образования, руптурации стенки фолликула, острое и хроническое воспаление на месте контакта фолликулярного содержимого с окружающей тканью (гранулоцитарный инфильтрат стенки фолликула, гигантские клетки инородных тел, гранулематозная реакция). Эти признаки типичны для тяжелых форм воспалительных акне. Наличие первично возникающих комедонов или микрокомедонов позволяет сразу диагностировать акне, а также дифференцировать угри от угреподобных состояний [15]. Исключение составляет лишь болезнь Фавра – Ракушо, при которой актинические комедоны являются основой клинической картины заболевания.

Для поражения АППГ «выбирает» только один из трех типов волосяных фолликулов – терминальные волосяные фолликулы, располагающиеся на коже волосистой части головы. Именно локализация определяет клиническую картину и течение АППГ. Терминальные волося-

ные фолликулы кожи подбородка, груди, подмышечных впадин, перианальной и перигенитальной областей являются локусом развития других видов инвертированных акне.

Главные процессы при АППГ в основном те же, что и при вульгарных угрях [15]: ретенционный гиперкератоз воронки волосяного фолликула, образование комедоноподобных масс, руптурация фолликулярной стенки, выход содержимого фолликула (погибших корнеоцитов, бактерий, жирных кислот, волос) в дерму, образование воспалительного перифолликулярного инфильтрата, присоединение вторичной инфекции, формирование абсцесса и фистульных ходов, образование гранулемы, инкапсулирование очага, рубцевание.

Однако, в отличие от вульгарных акне, пока отсутствует какая-либо теория, объясняющая эти процессы при АППГ. Явления гнойного воспаления, признаки интоксикации и лабораторные показатели острой фазы воспаления при АППГ хорошо объясняются, так как являются результатом вторичного воспалительного процесса. Не обнаружено каких-либо генетических маркеров АППГ.

Серьезным осложнением АППГ, как и многих хронических гнойно-воспалительных дерматозов, является плоскоклеточная карцинома.

Дифференциальную диагностику абсцедирующего подрывающего фолликулита проводят с глубокими микозами, пустулезными дерматозами, инфильтративно-нагноительной трихофитией, туберкулезом кожи (бородавчатой и колликативной формами), третичными сифилидами, стероидными, йодистыми и бромистыми угрями. Пустулезные дерматозы, первично возникающие на коже волосистой части головы, требуют особого внимания в плане дифференциальной диагностики с АППГ [11].

Склерозирующий фолликулит затылка (келоидные акне, келоидный фолликулит, *folliculitis sclerositans nuche, acne keloidalis nuche*) – хронический идиопатический фолликулит и перифолликулит затылка и задней поверхности шеи характеризуется папулами, пустулами, корками, возникает преимущественно у чернокожих мужчин (рис. 1). В исходе формируются келоидные или гипертрофические рубцы размером до 0,5 см и рубцовая алопеция. Воспалительный нейтрофильно-лимфоцитарный и плазмноклеточный инфильтрат ограничен перифолликулярной областью. При склерозирующем фолликулите затылка не образуются глубокие подкожные узлы и фистульные ходы.

Некротические акне (син.: некротизирующий лимфоцитарный фолликулит, *acne necrotica, acne*

frontalis, acne varioliformis, acne pilaris) — редкий хронический рецидивирующий дерматоз неизвестной этиологии, возникающий чаще на коже волосистой части головы, а также на коже лица, затылка, груди, спины. Сначала появляются папуло-везикулы, которые быстро превращаются в пустулы, засыхающие и покрывающиеся геморрагическими корочками с образованием осподобных рубцов [15]. Некротические акне не относятся к группе акне. На гистологическом препарате выявляется перифолликулярный лимфоцитарный инфильтрат, спонгиоз фолликулярного эпителия с очагами некроза фолликула и сально-железистого аппарата с исходом в фиброз. Клинико-гистологическое исследование не вызывает трудностей при дифференцировании с АППГ.

Эпилирующий фолликулит (син.: декальвирующий фолликулит, болезнь Квинке, *folliculitis decalvans*) — хронический дерматоз неясной этиологии, характеризующийся прогрессирующими множественными фолликулярными пустулами, милиарными абсцессами, корками, с исходом в рубцовую атрофию и алопецию (рис. 2).

Гистологически при эпилирующем фолликулите фолликулярный и перифолликулярный

абсцесс выражен незначительно, неглубоко распространяется дермальный и перифолликулярный фиброз [16]. Дифференцировать АППГ с эпилирующим фолликулитом следует по кратковременности существования пустул и возникновению гнойных глубоких узлов, абсцессов, дренирующихся фистульных ходов.

Эрозивный пустулезный дерматоз кожи головы — очень редкий дерматоз неясной этиологии, поражающий преимущественно пожилых женщин, проявляющийся в хронически рецидивирующих пустулах и обширных эрозиях с исходом в рубцовую алопецию. Гистологических особенностей нет. Для дифференциальной диагностики с АППГ необходимо подробное клинико-анамнестическое исследование.

Все вышеизложенное, а также фактически наблюдаемое в последние десятилетия отсутствие заинтересованности дерматологов в поиске новых подходов к лечению абсцедирующего фолликулита Гоффмана, по-прежнему относимого к числу редких дерматозов, послужили основанием для описания собственного наблюдения и обсуждения альтернативной тактики лечения данного заболевания.



Рис. 1. Мужчины 32 (А) и 40 (Б) лет: склерозирующий фолликулит затылка (келоидные акне) (фото из «Атласа кожных болезней Dermline»)

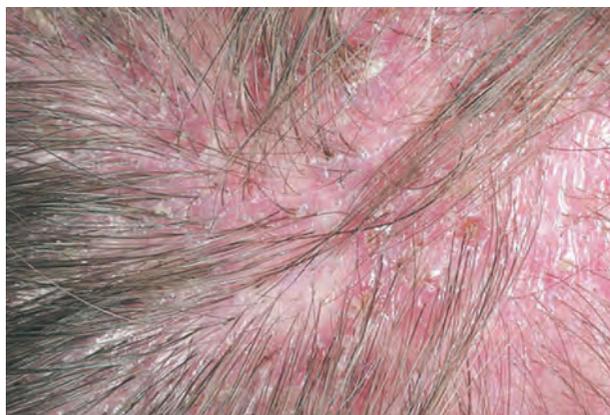


Рис. 2. Декальвирующий фолликулит (фото из «Атласа кожных болезней Dermline»)

Терапія АППГ. «Акнекутан»*

Мы вважаємо цілесообразним і ефективним застосування препарату ізотретиноїна в якості системної терапії. Особого уваги дерматологов заслуживає препарат «Акнекутан» (компанія «Ядран», Хорватія) – нова оральна форма ізотретиноїна, характеризується екстрабіодоступністю. Випускається в капсулах по 8 і 16 мг. Благодаря використанню сучасної технології Lidose при виробництві нової таблетованої форми препарату вдалося досягти збільшення розчиненої фракції ізотретиноїна в капсулі на 13,5 % порівняно з його звичайною формою. Це привело до підвищення біодоступності ізотретиноїна в препараті «Акнекутан» на 20 % і дозволило знизити його разову і курсову дози при ліченні.

Відомо, що низька біодоступність ізотретиноїна після прийому всередину пояснюється його поганою розчинністю в водній середі. Оскільки зміна процесу всмоктування не представляється можливим (він напряму залежить від хімічного будови ізотретиноїна), підвищення показників біодоступності препарату може бути реалізовано на етапі його розчинення. Чим вище розчинена фракція ізотретиноїна в наповнителях, тим більше його біодоступність. По цій причині вибрана лікарська форма містить жирові наповнители, здатні частково розчинити ізотретиноїн і, відповідно, покращити його біодоступність. При використанні технології Lidose розчинена частина ізотретиноїна в «Акнекутані» становить близько 55 %. Во всіх інших препаратах на частку розчиненої частини приходить тільки близько 40 % діючого речовини [17].

Внаслідок збільшення частки розчиненого препарату, доступного для всмоктування в водній середі шлунково-кишкового тракту, підвищується біодоступність ізотретиноїна для прийому всередину, що дозволяє досягти еквівалентного плазменного рівня діючого речовини в більшій дозі, знизивши при цьому ризик побічних ефектів. На сьогоднішній день існують достовірні порівняльні фармакологічні дослідження, що підтверджують, що після однократного прийому 8 і 16 мг «Акнекутану» плазменний рівень діючого речовини аналогічний такому для 10 і 20 мг (відповідно), ізотретиноїна інших відомих форм [18].

Порівняльні двосторонні рандомізовані перехресні дослідження біодоступності «Акнекутану», що містить меншу

дозу діючого речовини, і звичайної форми ізотретиноїна при умові однократного і багаторазового прийому препарату з їжею показали їх абсолютну біоеквівалентність [19].

Усвоюваність «Акнекутану» значно менше залежить від прийому з їжею, порівняно з звичайною формою ізотретиноїна, що дозволяє підвищити ефективність лічення навіть при не повному дотриманні пацієнтом режиму прийому препарату з їжею. Благодаря меншій кількості нерозчиненої фракції ізотретиноїна зменшується ризик виникнення і ступінь проявлення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту [17].

Дозозалежні тимчасові побічні ефекти ізотретиноїна, такі як хейліт (у 90 % пацієнтів), ретиноїдіндукований дерматит обличчя (у 65 %), міалгії і артралгії (менше ніж у 15 %), сухість слизової оболонки носа (у 13 %) з можливим носовим кровотеченням, сухість слизової оболонки очей і кератокон'юнктивіт, сухість генітально-анальної області і стафілококкові пароніхії і піодермії (рідко) пояснюються трьома основними ефектами препарату: селективним гальмуванням вироблення сала себоцитами, впливом на диференціювання кератиноцитів і сильним протизапальним дією [17].

Клінічний випадок

Враховуючи рідкість даної патології, представляємо наше спостереження хронічного абсцедируючого подриваючого фолікуліта і перифолікуліта Гоффмана.

Пацієнт Б. 22 років, студент, перебував на обстеженні і ліченні в ОО «Професорська клініка Юцковських» з 15.10.10 по 20.04.11 з клінічним діагнозом АППГ.

Обратився з скаргами на висипання на шкірі волосистої частини голови в області потилиці, супроводжувані суб'єктивним дискомфортом.

Із анамнезу. Вважає себе хворим на протяженні 3 років, з моменту появи висипань. Лічився самостійно. Местно застосовував антисептичні засоби, але без помітного терапевтичного ефекту. В подальшому була проведена частинна хірургічна ревизія, з тимчасовим ефектом. Процес набув постійно рецидивуючий характер з поступово зростаючою ступенем тяжкості клінічних проявів при кожному наступному загостренні.

Об'єктивно. Пораження шкіри носить хронічний запальний характер і локалізовано на шкірі волосистої частини голови, переважно в потиличній області.

* В Україні препарат зареєстрований під назвою «Акнетин».

Процесс представлен связанными с волосяными фолликулами папулами красного цвета, диаметром до 0,6 см, полушаровидной и конической формы, увенчанными местами пустулами, полушаровидными узлами с округлыми очертаниями диаметром до 1–1,5 см (рис. 3).

Кожа над ними розовая, гладкая, натянутая. консистенция узлов мягкая, тестообразная. При сдавливании некоторых из отверстий, расположенных на поверхности узлов и прикрытых гнойными корочками, выделяется гной. Волосы и ногти не поражены.

Субъективно отмечается незначительное жжение в местах высыпаний, при пальпации узлов — легкая болезненность.

Результаты лабораторного обследования

- *Общий анализ крови:* Нб 142 г/л, Ег $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, L $13,5 \cdot 10^9$ /л, цветовой показатель 1,0, палочкоядерные 4 %, сегментоядерные 55 %, эозинофилы 3 %, лимфоциты 32 %, моноциты 6 %; СОЭ 21 мм/ч.

- *Биохимический анализ крови:* общий белок 89 г/л, С-реактивный белок 24 мг/л, холестерин 6,8 ммоль/л, остальные показатели в норме.

- *Общий анализ мочи* в норме.

- *Бактериологическое исследование:* выявлены *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Candida parapsilosis*.

- *Иммунный статус:* лимфоциты 32 %, Т-лимфоциты 51 %, Т-хелперы (CD4⁺) 32 %, IgG 13,2 г/л. исследование субпопуляции лимфоцитов: NK-клетки 3 %.

- *Результаты соответствующих тестов на туберкулез, сифилис, трихофитию и актиномикоз* отрицательные. При использовании метода полимеразной цепной реакции исключено наличие урогенитальных инфекций (9 позиций), герпетической (1 и 2 типы) и папилломавирусной (6, 11, 18, 33, 35, 51, 59 типы).

- *Результаты гистологического исследования:* располагающийся над фолликулом эпидермис имеет признаки акантоза, гиперкератоза и паракератоза; в дерме — участки некроза и нагноения, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. Фолликулы многочисленные, некоторые атрофичны, остальные имеют обычное строение.

На основании клинических, гистологических и лабораторных данных был поставлен диагноз абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана.

Лечение

В качестве базисной терапии применялся препарат изотретиноина «Акнекутан» в суточной дозе



Рис. 3. Пациент Б., 22 лет: абсцедирующий и подрывающий перифолликулит Гоффмана кожи волосистой части головы

32 мг (по 16 мг 2 раза в день) в течение 6–10 мес; «Виферон» в ректальных свечах по 1 000 000 ЕД через день (в течение 7 дней); промывание очагов фурацилином и хлоргексидином.

Результаты

Через 3 месяца комплексной терапии наблюдали разрешение отдельных крупных узлов, уменьшение интенсивности окраски и уплотнение остальных элементов, а также снижение, вплоть до исчезновения, субъективных ощущений (жжения, покалывания, зуда) в местах высыпаний (рис. 4).

Через 6 месяцев высыпания регрессировали, инфильтрация разрешилась, патологические сосудистые элементы ликвидировались, болезненность полностью исчезла, гнойные выделения прекратились. Изменения клинической картины сопровождались нормализацией показателей крови (Ег $5,0 \cdot 10^{12}/л$; L $9,0 \cdot 10^9/л$; СОЭ 8 мм/ч).

Заключительный диагноз: абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана волосистой части головы, фаза ремиссии.

Субъективная оценка пациента выражается удовлетворением результатами терапии, позитивном настроем на ее продолжение, готовностью следовать указаниям и рекомендациям лечащего врача.

Программа дальнейшей реабилитации: динамическое наблюдение у дерматовенеролога по месту жительства; прием витаминов, общеукрепляющих средств; отказ от вредных привычек; коррекция психосоматического состояния: наблюдение психотерапевта, психоневролога; повторное обращение в клинику с целью контроля отдаленных результатов лечения, выполнения превентивного курса общей терапии.

Заключение

Интерес представленного клинического случая связан с редкостью подобных наблюдений, необходимостью дифференциальной диагностики этого хронического дерматоза, а также с его устойчивостью к традиционным методам терапевтического воздействия, поскольку все они в той или иной степени направлены на борьбу с наи-



Рис. 4. Пациент Б. 22 лет: через 3 месяца лечения

более выраженным, а потому и ведущим клиническим проявлением заболевания — вторичной инфекцией. При этом не менее значимые звенья патогенеза этой болезни, а именно нарушение фолликулярной кератинизации, расширение воронки фолликула, патологический характер воспалительной реакции, патологическое заживление возникающих ран, остаются без внимания.

Таким образом, в соответствии с современными представлениями о природе АППГ данное клиническое наблюдение следует рассматривать как проявление атипичной формы акне, или инверсных акне.

Мы полагаем, что применение препарата «Акнекутан» представляется нам адекватным, патогенетически обоснованным и эффективным способом базисной терапии, коррекции и реабилитации пациентов с данной нозологической формой заболевания.

Декларация материальной заинтересованности: авторы не имеют никакой материальной заинтересованности. В статье изложен личный опыт и собственные наблюдения авторов.

Список литературы

1. Каламкарян А.А., Бухарович А.М. Хроническая стафилококковая инфекция кожи.— К.: Здоров'я, 1990.— 131 с.
2. Федоров С.М., Селицкий Г.Д., Кулагин В.И., Левин М.М. Вклад русских исследователей в учение о пиодермитах // Вестн. дерматологии.— 1995.— 6.— P. 54–55.

3. Живулыт С.О. Больничная газета Боткина.— 1894.— 11.— P. 30–35.
4. Lang E. Jahrbuch des k. k. Allg.— Krankenhauses, 1896.
5. Lang E. Hautkrankheiten / Ed. by J.F. Bergemann.— Wiesbaden, 1902.— 504 p.
6. Spitzer L. Dermatitis follicularis et perifollicularis conglobata // Dermatologische Zeitschrift.— 1903.— 10.— P. 190–199.

7. Nobl G. Follicularprocess der Kopfhaut mit Haarausfall // Arch. Dermatol. Syph.— 1905.— 74.— P. 80.
8. Barney R.E. Dissecting cellulitis of the scalp: Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens // Arch. Dermatol. Syph.— 1931.— 23.— P. 503—508.
9. Ведров Н.С. Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (Hoffmann) // Русск. вест. дерматол.— 1928.— 6.— P. 651.
10. Ландесман А.У., Лишанский Я.Б. К вопросу о Folliculitis et perifolliculitis abscedens et suffodiens // Одесский мед. журн.— 1929.— 4, 8—10.— P. 475—479.
11. Студницин А.А., Федоровская Р.Ф. Пустулезные дерматозы // Дифференциальная диагностика кожных болезней / Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1989.— P. 289—290.
12. Каламкарян А.А., Архангельская Е.А., Глухенький Б.Т. Гнойничковые заболевания кожи // Кожные и венерические болезни. Рук-во для врачей в 4 томах. Т. 1 / Под ред. Ю.К. Скрипкина.— М.: Медицина, 1995.— С. 287—288.
13. McMullan F., Zeligman I. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens. Its Successful treatment with X Ray epilation // Arch Dermatol.— 1956.— 73.— P. 256—263.
14. Wasserman E. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens with rheumatoid arthritis // Arch. Dermatol. Syph.— 1951.— 64.— P. 787—789.
15. Plewig G., Kligman A.M. Akne und Rosazea.— Berlin: Springer, 1994.
16. Whiting D.A., Templeton S.F., Solomon A.R. Disorders of cutaneous appendages / Textbook of Dermatopatology // Ed. R.L. Barnhill.— New York: McGraw-Hill Comp Inc, 1998.— P. 201—231.
17. SMB-ISO-SD011, Бельгия. Однократная доза, 2 схемы терапии, перекрестное рандомизированное исследование, при условии приема препарата с пищей.
18. Dates from registration file of the inthenlion. LABORATORIES SMB S.A.
19. ISOPK.03.04 Version 1.2003

Я.А. Юцковська, А.Д. Юцковський, М.Г. Таран, Т.А. Малова

Клінічний випадок абсцедуючого підривного перифолікуліту Гоффмана

Описано клінічний випадок рідкісного захворювання волосистої частини голови — абсцедуючого підривного фолікуліту і перифолікуліту Гоффмана як дерматозу, що належить до групи вугрових хвороб (acne inversa). Детально розглянуто історіографію питання, а також епідеміологію, клініку, патогенез, патоморфологію, бактеріологію, діагностику і лікування захворювання. Проведено диференціальну діагностику з пустульозними дерматозами, що уражають волосисту частину голови.

Ya.A. Yutskovskaya, A.D. Yutskovsky, M.G. Taran, T.A. Malova

A clinical event of Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens of Hoffmann

A clinical event of rare scalp disease — Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens of Hoffmann (dissecting folliculitis), is described as dermatosis related to the group of acne diseases — acne inversa. Epidemiology, clinics, pathogenesis, pathomorphology, bacteriology, diagnostics and treatment of this condition and historiography are discussed in details. A differential diagnostics with pustular dermatosis of scalp is carried out. □



Д.С. Поліщук

Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Поліморфізм гена TNF- α у хворих на atopічний дерматит за різних варіантів його клінічного перебігу

Ключові слова

Ген TNF- α , поліморфізм, алель, промоторна ділянка, atopічний дерматит.

На сучасному етапі розвитку медицини розроблення нових методів лікування генетичних захворювань, зокрема atopічного дерматиту, стає можливим значною мірою завдяки виявленню змін в організмі хворого на молекулярно-генетичному рівні. Методи молекулярної клінічної діагностики потребують впровадження нових високотехнологічних методів дослідження, якими є прямі методи ДНК-аналізу, зокрема і з використанням полімеразної ланцюгової реакції, та непрямі методи, серед них найширше застосовується варіант ідентифікації мутацій з використанням аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів [2, 7].

Важливу роль у вивченні молекулярних та клітинних механізмів реалізації atopічних станів відведено цитокінам. У численних дослідженнях останнього десятиліття продемонстровано залежність імунної відповіді від алельного поліморфізму генів цитокінів. Результатом таких робіт *in vitro* є виявлення окремих алелів генів, асоційованих з підвищеною або ж пониженою продукцією відповідного цитокіну. Отримані на сьогодні дані дають підстави припустити, що поліморфні гени цитокінів здатні брати активну участь у формуванні специфічної імунної відповіді на патологічний стан людини [8, 11, 12].

Під терміном «мутація» розуміють усі зміни в послідовності ДНК незалежно від їхньої локалізації і впливу на життєздатність особи. Відомі варіанти мутацій, що зазвичай не призводять до помітних порушень функцій генів і не мають фенотипових ознак; їх визначають як нейтральні мутації, або поліморфізми. Такі неконсервативні

(мовчазні) мутації можуть впливати на експресію білка, не торкаючись амінокислотної послідовності. Однонуклеотидний поліморфізм (single nucleotide polymorphism — SNP) — це зміна в послідовності ДНК розміром в один нуклеотид, яка може відбутися внаслідок заміни, вставлення або випадіння нуклеотидів. SNP може формуватись як усередині генів, так і поміж ними — в ділянках, що «не списуються» [1, 2].

Окремі алельні варіанти генів цитокінів, особливо в його промоторній частині, можуть детермінувати рівень продукції білка, що також впливає на перебіг захворювання та розвиток ускладнень [4, 8, 11, 12]. Проте залишається нез'ясованим, які саме мутації та яких цитокінів мають вирішальне значення в розвитку окремих захворювань. Тому перспективним напрямом молекулярно-генетичних досліджень є вивчення впливу окремих алелів на розвиток патологічних станів [7].

Відомо, що ступінь продукції кожного з медіаторів запалення характеризується вираженою варіабельністю та генетично детермінований [13]. Міжіндивідуальні розрізнення цитокінового профілю частково пояснюється алельним поліморфізмом усередині регуляторних ділянок (промоторів) генів цитокінів.

Потрібно зазначити, що на сьогодні дуже велика кількість алельних варіантів відома не для інтронів генів (некодувальні ділянки гена) цитокінів, а саме для їхніх промоторів — ділянок, відповідальних за зв'язування РНК-полімерази з ДНК, які також відрізняються за інтенсивністю експресії генів цитокінів. Промотори — фрагмен-

ти завдовжки 41–44 пари нуклеотидів (п. н.) генів цитокінів та їхніх рецепторів поліморфні за своєю структурою, їх поліморфізм має важливий вплив на продукцію відповідних цитокінів, що своєю чергою призводить до змін їхньої дії [2, 6].

Мутації у промоторах, впливаючи на рівень експресії гена, який перебуває під їхнім контролем, не змінюють кодованих генами білкових продуктів. Вплив подібних поліморфізмів на транскрипцію здійснюється шляхом зміни структури сайтів зв'язування транскрипційних факторів усередині промоторів генів (або структур енхансерів та сайленсерів в інтронах). Такий поліморфізм може змінювати сайти приєднання просторових факторів транскрипції у ядерному матриксі, що змінює саму геометрію промоторів. Багато з описаних поліморфізмів генів цитокінів містяться всередині відомих або передбачуваних регіонів [8].

Проведено досліди, присвячені вивченню взаємозв'язку між поліморфізмом генів цитокінів, експресією генів цитокінів *in vitro* та сприйнятливістю до хвороб і тяжкістю перебігу хвороб. Інші дослідження присвячено вивченню поліморфізму генів, що впливають на рівень експресії та на імунну відповідь [8].

Гени цитокінів та їхніх рецепторів представлено на більшості хромосом людини, вони розташовані як на довгих плечах хромосом, так і на коротких. Найбільше описано поліморфізм у промоторній ділянці гена TNF- α в позиції 308. Ген TNF- α — один із найбільш поліморфних генів цитокінів, який характеризується високою кількістю SNP у промоторній ділянці, найвідоміше положення — 308. Розташовується в шостій хромосомі людини у складі головного комплексу гістосумісності (ГКГ) біля локусу HLA-B на приблизно 250 кілобаз центрометрично і на 850 кілобаз телеметрично від HLA-DR та належить до генів третього класу (HLA-III класу) (рисунок).

При типовому варіанті алейя в позиції 308 розміщується гуанін (TNF- α 308G), в атипичному

(дикому) варіанті — аланін (TNF- α 308A). Дикий варіант у людській популяції зустрічається приблизно в 30 % осіб [10].

Дослідження показали, що атипичний варіант алейя TNF- α (308A) спричиняє підвищену транскрипцію гена порівняно з типовим варіантом алейя TNF- α (308G), що призводить до підвищення секреції TNF- α макрофагами *in vitro* та збільшення концентрації TNF- α в сироватці крові *in vivo* [9].

Мета дослідження — оцінити розподіл частот алейльних варіантів (G \rightarrow A), генотипів поліморфізму промоторної ділянки гена TNF- α в точці 308 у хворих на atopічний дерматит (АД).

Завдання дослідження:

1. Оцінити частоти сполучень алейлів, генотипів досліджуваного поліморфізму гена TNF- α у вибірці хворих на АД залежно від тяжкості перебігу хвороби.
2. Оцінити шанси виникнення важкого та легкого ступеня захворюваності на АД залежно від носійства визначеного алейя, генотипу.

Матеріали та методи

У роботі використано матеріали обстеження 33 хворих на АД віком від 15 до 38 років, з яких 7 — чоловічої (21 %) та 26 — жіночої (79 %) статі. За клінічно-інтегральним показником SCORAD легкий варіант перебігу хвороби (до 30 балів) визначено у 15 хворих (45,5 %), важкий (50 та більше балів) — у 18 (54,5 %).

Типування SNP гена TNF- α в точці 308 (G/A) визначали аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Геномну ДНК виділяли із сухої краплі за допомогою набору реагентів D1Atom DNA Prep100. Плями крові подрібнювали та розміщували в лізувальний реагент. Пробірку із сумішшю ставили в термостат на 1 год при температурі 65 °C. Промоторні ділянки гена TNF- α ампліфікували з використанням таких пар праймерів: 5'-AGG-CAA-TAG-GTT-TTG-AGG-

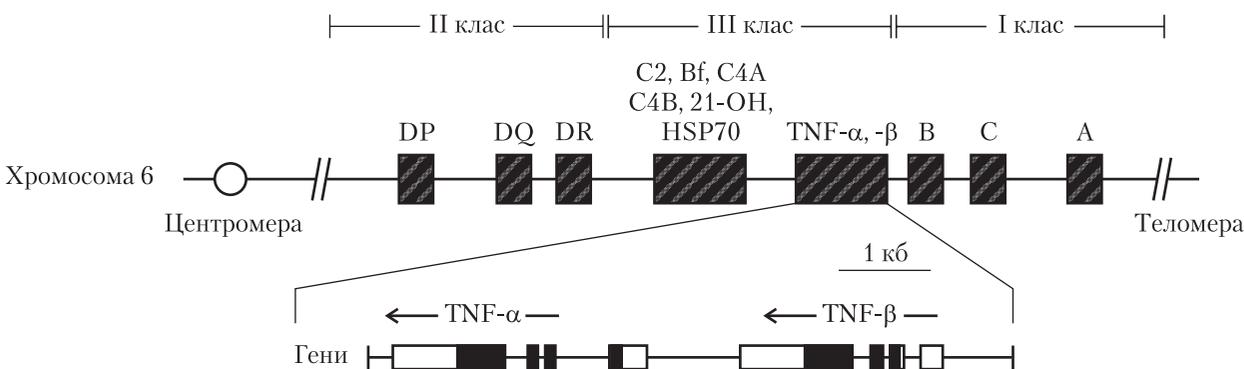


Рисунок. Будова головного комплексу гістосумісності людини та гена TNF (10)

GCC-AT-3', 5'-ACA-CTC-CCC-ATC-CTC-CCG-GCT-3'. Продукти ампліфікації (PCR-RFLP) подавали рестрикції за допомогою ендонуклеази *StyI*. Отримані продукти ампліфікації змішували в пробірці з рестрикційним буфером та ферментом, суміш після перемішування центрифугували 2–3 с та ставили в термостат при температурі 37 °C на 12 год. Електрофоретичний поділ фрагментів проводили в 7 % акриламідному гелі протягом години. Після рестрикції на гелі рееструються смуги у випадку алеля G – 128 + 20 п. н., у випадку алеля A – 148 п. н. Контрольна ДНК – A/G, довжина ампліфікованого фрагменту 148 п. н. Електрофореграми ДНК індивідів ідентифікували за кількістю фрагментів: при наявності одного фрагмента – рееструвалися гомозиготні носії G/G, двох – гетерозиготні носії A/G.

Статистичне оброблення результатів: ієрархічний логлінійний аналіз для розрахунку рівня статистичної значущості проведено за критерієм згоди Пірсона (χ^2). Критерій χ^2 з поправкою Єйтса на безперервність застосовувався для одного ступеня свободи. У всіх випадках розбіжності прийнято вважати статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$ [3, 5]. Для оцінки ймовірності виникнення ознаки (захворювання або певної клінічної характеристики) залежно від генетичного варіанта (алеля, генотипу) застосовано критерій відношення шансів (ВШ) з розрахунком 95 % довірчого інтервалу (ДІ) – відношення шансів в одній групі до шансів цієї ж події в іншій групі [5].

Результати та обговорення

Розподіл генотипів SNP-308 TNF- α в дослідній вибірці підпорядковувався закону Г. Харді – В. Вайнберга [1].

За частотою розподілу генотипів 308 SNP у хворих на АД встановлено, що гомозиготний варіант G/G мали 26 пацієнтів (78,8 %), гетерозиготний варіант G/A – 7 (21,2 %), гомозигот-

ного варіанта A/A в групі дослідження не виявлено (табл. 1). Отримані дані статистично значущі ($\chi^2 = 32,91$; $p < 0,05$). У цій вибірці наявність генотипу G/G в 3,71 разу більша (95 % ДІ 1,56–8,83), ніж генотипу G/A (ВШ = 0,27; 95 % ДІ 0,11–0,64).

Частота алеля 308G визначена на рівні тенденції 89,4 % випадків порівняно з частотою алеля 308A – 10,6 % ($\chi^2 = 40,97$; $p < 0,05$). За критерієм шансів наявність алеля 308G у цій вибірці хворих в 8,43 разу частіша, ніж алеля 308A (95 % ДІ 3,79–18,72). Це свідчить, що в обстежених хворих на АД підвищена частота типового алельного варіанта 308G та його гомозиготного генотипу G/G.

На другому етапі проведено аналіз розподілу частот алелів та генотипів у вибірці хворих на АД з різними варіантами перебігу захворювання, що відображено в табл. 2. При АД не встановлено гомозиготного генотипу AA в усіх дослідженнях. Таким чином, можна зробити припущення, що захворіти на АД тяжкого або легкого ступенів з генотипом A/A неможливо, оскільки $\chi^2 \rightarrow \infty$ ($p \rightarrow 0$).

Частота гетерозиготного генотипу G/A підвищена у хворих з легким ступенем захворювання на рівні тенденції 40,0 % випадків порівняно з 5,6 % випадків з тяжким ступенем ($\chi^2 = 3,93$ з поправкою Єйтса для одного ступеня свободи; $p = 0,04$; див. табл. 2). Гомозиготний генотип G/G, навпаки, переважає у групі хворих з тяжким перебігом захворювання 94,4 % випадків проти 60,0 % ($\chi^2 = 8,05$; $p = 0,004$). Критерій ВШ показав, що генотип G/A визначає в 11,33 разу більші шанси виникнення легкого ступеня перебігу захворювання (95 % ДІ 1,08–119,09), ніж тяжкого ступеня перебігу atopічного дерматиту ВШ = 0,09 (95 % ДІ 0,01–0,93).

Аналіз розподілу частоти алелів показав, що в групі пацієнтів з тяжким ступенем перебігу захворювання підвищена частота алеля G на рівні тенденції 97,2 % випадків проти 80,0 % з легким

Таблиця 1. Розподіл алелів та генотипів SNP-308 гена TNF- α у хворих на АД

Показник	Хворі на АД (n = 33)		χ^2 ; p	ВШ (95 % ДІ)
	Абсолютна кількість	Відносна кількість, %		
Алель				
A	7	10,6	$\chi^2 = 40,97$; $p = 1,5 \cdot 10^{-10}$	0,12 (0,05–0,26)
G	59	89,4		8,43 (3,79–18,72)
Генотип				
A/A	0	0	$\chi^2 = 32,91$; $p = 7,1 \cdot 10^{-8}$	–
G/A	7	21,2		0,27 (0,11–0,64)
G/G	26	78,8		3,71 (1,56–8,83)

Таблиця 2. Розподіл алелів та генотипів SNP-308 гена TNF-α у хворих на АД з різним перебігом захворювання

Показник	Легкий ступінь (n = 15)		Тяжкий ступінь (n = 18)		χ ² ; p	ВШ (95 % ДІ)
	Абсолютна кількість	Відносна кількість, %	Абсолютна кількість	Відносна кількість, %		
Алель						
A	6	0,2	1	0,028	χ ² = 5,12; p = 0,02	8,75 (0,95–80,6)
G	24	0,8	35	0,972		0,11 (0,01–1,05)
Генотип						
A/A	0	–	0	–	χ ² → ∞; p → 0	–
G/A	6	0,4	1	0,056	χ ^{2*} = 3,93; p = 0,047	11,33 (1,08–119,09)
G/G	9	0,6	17	0,944	χ ^{2*} = 8,05; p = 0,004	0,09 (0,01–0,93)

Примітка. * З поправкою Єйтса, для одного ступеня свободи.

перебігом, χ² = 5,12, p < 0,05 (p = 0,02). Критерій ВШ продемонстрував, що високопродуктивний алель A із заміною визначає в 8,75 рази більші шанси для легкого ступеня перебігу АД, ніж тяжкого (95 % ДІ 0,95–80,6). Оскільки ймовірність виникнення шансу легкого ступеня перебігу хвороби за наявності алеля нормальної продукції незначна (ВШ = 0,11; 95 % ДІ 0,01–1,05), можна зробити висновок, що алель G асоційований з розвитком тяжкого ступеня перебігу АД.

Третім етапом дослідження було проведення аналізу частот алелів та генотипів у хворих на АД з легким ступенем перебігу та різною площею ураження: до 5 та 5–12 %, результати наведено в табл. 3.

Аналізом розподілу частоти алелів серед пацієнтів з легкою формою АД (n = 15) встановлено, що частота алеля G при ураженні шкіри 5–12 % підвищена на рівні тенденції 94,4 % випадків проти 58,3 % — при ураженні шкіри до 5 % (χ² = 5,87, для одного ступеня свободи p = 0,015), а алель A забезпечує за ВШ перебіг хвороби з

площею ураження шкіри до 5 % в 12,14 рази більше (95 % ДІ 1,08–136,27), ніж з площею ураження шкіри 5–12 % за наявності алеля G, ВШ = 0,08 (95 % ДІ 0,01–0,92). Це свідчить про захисну роль атипового — «мутантного» алеля A гена TNF-α у розвитку патологічного процесу шкіри при АД.

На четвертому етапі роботи проаналізовано розподіл частоти алелів та генотипів усередині групи хворих залежно від віку, статі й тривалості захворювання. Достовірних відмінностей досліджуваних ознак не встановлено.

Висновки

Аналіз генотипів у вибірці хворих на АД виявив переважання гомозиготного генотипу GG (78,7 %) над гетерозиготним GA (21,3 %) гена TNF-α. Визначено характер розподілу поліморфізму алелів гена TNF-α в точці 308 у групі хворих на АД, при якому встановлено, що алель G асоційований з тяжким ступенем перебігу атопічного дерматиту, тоді як атиповий — «мутантний»

Таблиця 3. Розподіл алелів та генотипів SNP-308 гена TNF-α у хворих на АД з легким ступенем перебігу залежно від площі ураження шкіри

Показник	Площа ураження шкіри до 5 % (n = 6)		Площа ураження шкіри 5–12 % (n = 9)		χ ² ; p	ВШ (95 % ДІ)
	Абсолютна кількість	Відносна кількість, %	Абсолютна кількість	Відносна кількість, %		
Алель						
A	5	41,7	1	5,6	χ ² = 5,87; p = 0,015	12,14 (1,08–136,27)
G	7	58,3	17	94,4		0,08 (0,01–0,92)
Генотип						
A/A	0	–	0	–	χ ² → ∞; p → 0	–
G/A	5	83,3	1	11,1	χ ^{2*} = 5,1; p = 0,02	40 (1,55–1031,64)
G/G	1	16,7	8	88,9	χ ^{2*} = 11,12; p = 0,00085	0,025 (0,001–0,645)

Примітка. * З поправкою Єйтса, для одного ступеня свободи.

алель А відіграє захисну роль, тобто є протектором у розвитку тяжкої форми цього захворювання, та забезпечує мінімальну площу залучення у патологічний процес.

При встановленні діагнозу atopічного дерматиту на ранніх стадіях слід проводити генодіаг-

ностику з визначенням генотипу алельних варіантів гена TNF- α для прогнозування можливості розвитку та визначення характеру клінічного перебігу АД, що в подальшому зумовлюватиме індивідуалізований підхід до вибору тактики лікування з підвищенням її ефективності.

Список літератури

1. Бердышев Г.Д., Криворучко И.Ф. Медицинская генетика: Учебное пособие.— К.: Вища школа, 1990.— 336 с.
2. Гречаніна О.Я., Богатирьова Р.В., Волосовець О.П. Медична генетика: Підручник / За ред. О.Я. Гречаніної, Р.В. Богатирьової, О.П. Волосовця.— К.: Медицина, 2007.— 536 с.
3. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Применение статистики в научной и практической работе врача.— Ленингр. отд.: Медицина, 1964.— 252 с.
4. Курганова Е.В., Голованова О.В., Шевченко А.В. и др. Клинико-иммунологические особенности сепсиса и полиморфизм генов TNF- α и IL -10 у больных гнойно-хирургической патологией // Цитокины и воспаление.— 2007.— № 2.— С. 37—43.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва.— М.: Медиа-Сфера, 2006.— 312 с.
6. Фрейдин М.Б., Огородова Е.Ю., Брагина Л.М., Пузырев В.П. Генетика atopии: современное состояние // Информ. вестн. ВОГиС.— 2006.— Т. 10, № 3.— С. 492—503.
7. Шульман А.Я. Изучение полиморфизма RAGE-гена как фактора предрасположенности к развитию псориаза: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2008.— 21 с.
8. Bidwell J., Keen L., Gallagher G. et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases // Genes Immun.— 2001.— N 2.— P. 61—70.
9. Cornell T.T., Wynn J., Shanley T.P. et al. Mechanisms and regulation of the gene-expression response to sepsis // Pediatrics.— 2010.— Vol. 125.— P. 1248—1258.
10. Holmes C.L., Russell J.A., Walley K.R. Genetic Polymorphisms in Sepsis and Septic Shock Role in Prognosis and Potential for Therapy // Chest.— 2003.— Vol. 124.— P. 1103—1115.
11. Skoog T.A., van't Hooft F. et al. Common functional polymorphism (C→A substitution at position -863) in the promoter region of the tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene associated with reduced circulating levels of TNF- α // Hum. Mol. Genet.— 1999.— Vol. 8.— P. 1443—1449.
12. Wilson A.G., Symons J.A., Mc Dowell T.L. et al. Effects of polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1997.— Vol. 94.— P. 3195—3199.
13. Westendorp R.G.J., Langermans J.A.M., Huizinga T.W.J. et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease // Lancet.— 1997.— Vol. 349.— P. 170—173.

Д.С. Полищук

Полиморфизм гена TNF- α у больных с atopическим дерматитом при различных вариантах его клинического течения

В статье приведены данные по изучению молекулярного полиморфизма промоторного участка гена TNF- α в позиции G-308A и особенности распределения аллельных вариантов среди больных atopическим дерматитом. Установлена ассоциация аллеля 308G гена TNF- α с тяжелым вариантом течения atopического дерматита, в то время как носительство «мутантного» аллеля 308A гена TNF- α играет протективную роль в развитии тяжелого по характеру течения этого заболевания.

D.S. Polishchuk

Polymorphism of TNF- α gene in patients with atopic dermatitis in the different variants of its clinical course

Results of the study of molecular polymorphism of promotor part of TNF- α gene in position G-308A and peculiarities of allele variants distribution among the patients with atopic dermatitis is presented considered in the article. Association of the allele 308G of TNF- α gene with severe variant of atopic dermatitis is determined, when carrying of the «mutant» allele 308A of TNF- α gene plays protective role in the development of severe variant of this disease.

Ефективність та переносимість проактивного лікування atopічного дерматиту із застосуванням топічних глюкокортикостероїдів та топічних інгібіторів кальциневрину: систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень*

Цього разу в поле нашої уваги потрапила публікація в журналі *British Journal of Dermatology* (№ 164) авторів J. Schmitt, L. von Kobyletzki, A. Svensson та C. Apfelbacher «Ефективність та переносимість проактивного лікування atopічного дерматиту із застосуванням топічних глюкокортикостероїдів та топічних інгібіторів кальциневрину: систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень». Сподіваємося, короткий виклад цієї статті буде корисним для наших читачів.

Для початку нагадаємо визначення та окреслимо вже відомі аспекти цієї проблеми. Atopічний дерматит (АД) є серйозним дерматологічним захворюванням, що розвивається доволі часто, негативно впливає на якість життя людини та становить значний економічний тягар. Проактивна тривала протизапальна місцева терапія вважається новим методом профілактики загострень АД. Загалом АД пов'язаний з особливостями способу життя та супутніми захворюваннями. Як правило, для АД характерний хронічний перебіг з чергуванням періодів загострення та ремісії. Оскільки в пацієнтів з АД порушена бар'єрна функція шкіри і в уражених ділянках навіть у період ремісії лишається латентне запалення, для боротьби з цією хворобою було запропоновано проактивне лікування, що полягає в інтенсивній місцевій протизапальній терапії до

повного зникнення симптомів, після чого протягом тривалого часу на попередньо уражені ділянки шкіри наносяться протизапальні препарати місцевої дії. Основна мета проактивного протизапального лікування — профілактика загострень АД, поліпшення і стабілізація умов життя та зменшення як прямих, так і непрямих витрат. Більше того, було встановлено, що проактивна протизапальна терапія в ранньому дитинстві може зменшити тяжкість захворювання в майбутньому та зменшити чутливість до зовнішніх алергенів.

Автори публікації провели системний огляд рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) з метою визначення ефективності та переносимості проактивної протизапальної терапії із застосуванням топічних глюкокортикостероїдів (ТГКС) та топічних інгібіторів кальциневрину (ТІК) для профілактики загострень АД. Колектив авторів вивчив результати всіх опублікованих РКД з метою визначення ефективності та переносимості проактивної місцевої протизапальної терапії для профілактики загострень АД. Усі процедури відображено у протоколі до початку дослідження. Проактивним лікуванням вважалось тривале застосування місцевих протизапальних препаратів на уражених ділянках шкіри після досягнення стадії ремісії. Огляд включив аналіз бібліографічних джерел, зокрема і Кокранівського реєстру рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих до 14 серпня 2009 року. Під час оцінювання якості досліджень використано Кокранівську методологію для визначення ризиків похибки. Всі невідповідності з'ясовано під час дискусії. Також було визначено

* Реферат статті: Schmitt J., von Kobyletzki L., Svensson A., Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *British Journal of Dermatology*.— 2011.— Vol. 164.— P. 415—428.

відносні ризики рецидиву (ВРР) та відповідні 95 % довірчі інтервали (ДІ). Систематизацію гомогенних досліджень за якістю здійснено з урахуванням лікарських засобів, ефект яких визначався в метааналізі. На основі даних про ВРР для кожного окремого дослідження було визначено кількість пацієнтів, що потребують лікування та 95 % ДІ. Для підтвердження достовірності даних проведено аналіз чутливості, що полягав у метарегресії задля виявлення потенційного джерела гетерогенності, наприклад, основних факторів дослідження: вік учасників, тривалість періоду ремісії, критерії якості дослідження. Всі моделі метарегресії розроблено з урахуванням методів лікування, що досліджувалися. У процесі підготовчої роботи обрано 1158 потенційно відповідних першоджерел. Усі дослідження були подвійними сліпими рандомізованими контрольованими та включали основну фазу стабілізації до досягнення ремісії і подальшу фазу проактивного лікування, спрямовану на профілактику нових загострень. У трьох дослідженнях лікарським засобом для проактивного лікування була мазь такролімусу (0,03 % — для дітей; 0,1 % — для дорослих). У чотирьох дослідженнях брали участь і дорослі, і діти, у двох — тільки діти, ще у двох — лише дорослі. Кількість чоловіків та жінок була приблизно однаковою у більшості досліджень.

Ефективність проактивної протизапальної терапії, спрямованої на профілактику загострень захворювання, зазвичай була вищою у випадках застосування ТГКС, ніж мазі, що містить такролімус. Порівняно з плацебо показник ВРР (95 % ДІ) для АД становив від 0,61 (0,48–0,78) до 0,94 (0,76–1,16) у разі використання такролімусу, від 0,38 (0,30–0,49) до 0,58 (0,33–1,02) — флютиказону пропіонату та 0,36 (0,21–0,62) — метилпреднізолону ацепонату (табл. 1). У дослідженні D. Wreneman та співавт. такролімус застосовано тричі на тиждень, вірогідність хоча б одного загострення була вищою, ніж у дослідженнях A. Wollenberg та співавт. і D. Thaci та співавт., під час яких цей засіб використано лише двічі на тиждень. J. Berth-Jones і співавт. виявили, що 0,05 % крем флютиказону пропіонату значно ефективніший за 0,005 % мазь. У різних дослідженнях критерії загострення захворювання відрізнялися. Вплив проактивного лікування на якість життя пацієнтів зазвичай був помірним. Перший період ремісії в середньому наставав на 169–295-й день застосування такролімусу; ці дані неможливо було визначити під час застосування ТГКС, оскільки в понад 50 % пацієнтів визначався стан ремісії. В ході двох досліджень такролімусу виявлено більшу кількість пацієнтів, у

яких АД не загострювався на відміну від контрольної групи. Кількість протизапальних засобів, використаних у групах проактивного та реактивного лікування, зазначено лише в двох дослідженнях. Причому було вказано лише дози такролімусу, а не ТГКС. У двох дослідженнях середньокурсові дози мазі такролімусу були більшими під час проактивного лікування (272,5 та 100,8 г; 249,8 та 69,6 г відповідно).

В жодному з РКД не розглянуто дії проактивного лікування на розвиток захворювання.

Серед основних побічних ефектів, що спостерігалися під час проактивної терапії із застосуванням такролімусу, були гіперемія шкіри та інші шкірні реакції на місці нанесення препарату. Кількість пацієнтів, у яких зафіксовано хоча б один побічний ефект, була однаковою для такролімусу та плацебо. Загалом зафіксовано чотири випадки розвитку онкологічної патології під час проактивної терапії, у групі плацебо — жодного.

У двох дослідженнях ТГКС вірусні респіраторні інфекції частіше траплялися в групі місцевого застосування флютиказону пропіонату порівняно з групою плацебо. У двох РКД не виявлено порушення наднирникової функції, ще у двох дослідженнях не зареєстровано системних побічних ефектів проактивного лікування із застосуванням ТГКС. Загалом у зазначених дослідженнях не було достатньо даних для оцінки віддалених побічних ефектів проактивного лікування із застосуванням ТГКС та ТІК.

Систематичний огляд свідчить про те, що проактивна протизапальна терапія із застосуванням таких ТГКС, як флютиказону пропіонат та метилпреднізолону ацепонат, і ТІК такролімусу ефективніша для профілактики загострень АД, ніж плацебо. Метааналіз регресії свідчить про достовірність результатів. Цей метааналіз є доказом того, що флютиказону пропіонат може бути ефективнішим у профілактиці загострень АД, ніж мазь такролімусу. Проте через очевидну гетерогенність методології дослідження слід обережно робити висновки про результати плацебоконтрольованих досліджень, які порівнюють ефективність проактивного лікування із застосуванням флютиказону пропіонату та мазі такролімусу для профілактики загострень АД. Перед розробленням клінічних настанов потрібно провести прозорий, тривалий та послідовний аналіз.

Дослідження з оцінювання проактивного лікування із застосуванням ТГКС зазвичай не такі тривалі, як з використанням такролімусу. Немає впевненості, що менша тривалість дослідження може пояснювати очевидні переваги застосування флютиказону пропіонату порівняно з такролі-

Таблиця 1. Підсумок результатів дослідження (рейтинг за відносним ризиком рецидивів)

Автори, організація дослідження, активний інгредієнт	Визначення рецидиву	п/Н (%) пацієнтів, що відчули ≥ 1 рецидив	ВР (95 % ДІ) рецидиви порівняно з плацебо	Період до настання першого рецидиву (дні), в середньому (95 % ДІ)	Дні без виявів захворювання п/Н (% днів)	Зміна інтенсивності/ масштабів захворювання (на основі визначених показників, наприклад EASI, SCORAD)*	Зміна якості життя (на основі визначених показників, наприклад DLQI, Skindex)*
A.S. Paller та співавт. (США) ПС РКД Такролімус	ГОД ≥ помірно	(а) 49/68 (72) (б) 27/37 (72)	0,99 (0,77–1,26)	(а) 116 (56–188) (б) 31 (29–113)	(а) 174/280 (62) (б) 107/280 (38)	Не вказано	Не вказано
D. Breiteman та співавт. (США) ПС РКД Такролімус	ГОД ≥ помірно	(а) 77/124 (62) (б) 47/71 (66)	0,94 (0,76–1,16)	(а) 169 (113–225) (б) 43 (31–113)	(а) 177/280 (63) (б) 134/280 (48)	Не вказано	Не вказано
A. Wollenberg та співавт. (Європа) ПС РКД Такролімус	ГОД ≥ помірно протягом > 7 днів, полири застосування 0,1 % мазі такролімусу двічі на добу	(а) 50/116 (43) (б) 76/108 (70)	0,61 (0,48–0,78)	(а) 142 (123; не визначено) (б) 15 (13–23)	Не визначено	Середній показник EASI на початку та в кінці проактивного лікування: (а) 1,8 (0,0–22,2) (б) 2,0 (0,0–12,8) 3,2 (0,0–33,7)	Середнє поліпшення за показником DLQI між початком дослідження та після лікування: (а) 5,7 (б) 2,5
D. Thaci та співавт. (Європа) ПС РКД Такролімус	ГОД ≥ помірно протягом > 7 днів, полири застосування 0,1 % мазі такролімусу двічі на добу	(а) 62/125 (50) (б) 88/125 (70)	0,80 (0,62–1,04)	(а) 295 (178; не визначено) (б) 56 (35–120)	Не визначено	Не визначено	Не виявлено різниці показників CDLQI між групами в кінці дослідження
J.V. Van der Meer та співавт. (Нідерланди) ПС РКД Флотиказон	Немає точного визначення	(а) 9/23 (39) (б) 21/31 (68)	0,58 (0,33–1,02)	Не визначено	Не визначено	Середня різниця показників SCORAD на користь препарату: 13 (3–24)	Не визначено
J. Hanifin та співавт. (США) ПС РКД Флотиказон	Незначне поліпшення порівняно з початком дослідження та ознаки помірного-гострого дерматиту	(а) 58/229 (39) (б) 79/119 (66)	0,38 (0,30–0,49)	(а) не визначено (б) 33 (не визначено) p < 0,001	Не визначено	Не визначено	Не визначено
E.J. Glazenburg та співавт. (Європа) ПС РКД Флотиказон	TCS ≥ 3 на значних ділянках	(а) 17/39 (44) (б) 29/36 (81)	0,54 (0,37–0,80)	(а) не визначено (б) 18 (не визначено)	Не визначено	Середній цільовий показник SCORAD на початку та в кінці проактивного лікування: (а) 3,6 (0–26); 10,7 (0–39) (б) 7,0 (0–24); 19,2 (0–38)	Не визначено

Примітка. * Середні (95 % ДІ) зміни порівняно з початковими показниками;

(а) ліксорський засіб; (б) порівняння.

ВР — відносний ризик; ДІ — довірчий інтервал; EASI — індекс гостроти та масштабів дерматиту; DLQI — дерматологічний індекс якості життя;

ГОД — глобальна оцінка дослідника; CDLQI — дерматологічний індекс якості життя дітей; TCS — показник трьох складників загострення.

Таблиця 1. Продовження

Автор, організація дослідження, активний інгредієнт	Визначення рецидиву	n/N (%) пацієнтів, що відчули ≥ 1 рецидив	ВР (95 % ДІ) рецидиви порівняно з плацебо	Період до настання першого рецидиву (дні), в середньому (95 % ДІ)	Дні без виявів захворювання n/N (% днів)	Зміна інтенсивності/масштабів захворювання (на основі визначених показників, наприклад EASI, SCORAD)*	Зміна якості життя (на основі визначених показників, наприклад DLQI, Skindex)*
J. Berth-Jones та співавт. (Європа) ПС РКД Флотиказон	TCS ≥ 4 на значних ділянках	Крем: (a) 13/70 (19) (б) 54/84 (64) Мазь: (a) 27/68 (40) (б) 41/73 (56)	Крем: 0,29 (0,17–0,48) Мазь: 0,71 (0,50–1,01) В загальному: 0,48	Крем: (a) не визначено (б) 43 (не визначено) Мазь: (a) не визначено (б) 43 (не визначено)	Не визначено	Не визначено	Не визначено
A. Pesarico та співавт. (Європа) ПС РКД Метилпреднізолону ацепонат	Потреба в інтенсивнішому лікуванні за бажанням пацієнта	(a) 15/112 (13) (б) 40/109 (37)	(0,36–0,74) 0,36 (0,21–0,62)	(a) не визначено (б) не визначено	Не визначено	Середня динаміка показника EASI під час проактивної терапії: (a) 0,5 (б) 3,0	Зміна показників DLQI під час проактивної терапії: (a) середнє поліпшення 0,6 одиниць (б) погіршення 4,4–13,8 одиниць

мумом, оскільки метааналіз свідчить про зворотний зв'язок між ефективністю та тривалістю проактивної терапії.

У більшості досліджень препарати наносили не лише на вже уражені ділянки шкіри, а й на нові. Це викликає запитання, чи справді проактивна протизапальна терапія запобігає розвитку нових загострень АД, чи її ефективність пояснюється раннім лікуванням нових уражених ділянок.

Наявний аналіз метарегресії свідчить про те, що на результати дослідження не вплинули показники лікування нових уражених ділянок шкіри. Проте певна кількість досліджень, включених до аналізу мета-регресії, можуть мати статистичну значущість.

Цікаво, що 0,05 % крем флотиказону пропіонату ефективніший, ніж 0,005 % мазь. Такі результати можна пояснити більшою концентрацією активної речовини. Проте різна концентрація речовини в кремі та мазі спеціально розрахована для забезпечення потрібного ефекту. На підставі цього можна припустити, що для досягнення більшої ефективності слід дотримуватися призначеного режиму лікування, але в більшості результатів цього аспекту (застосування мазі або крему) не було.

Загалом під час проактивної терапії із застосуванням такролімусу зафіксовано чотири випадки розвитку онкологічної патології. Не виявлено жодного випадку розвитку цієї патології у групі, яка приймала плацебо. Вірогідно, розвиток новоутворень під час проактивної терапії був випадковим, а не спричинений лікуванням, оскільки його симптоми зафіксовано одразу ж після початку лікування. Дослідники не вважають методи лікування причиною розвитку онкологічної патології.

Цей системний огляд свідчить також про те, що проактивна терапія із застосуванням флотиказону пропіонату може підвищити ризик розвитку вірусних інфекцій, особливо респіраторних. Хоча в дослідженнях не виявлено атрофії шкіри при аплікації ТГКС двічі на добу, тривале застосування стероїдів може стати причиною розвитку атрофії шкіри та системних побічних ефектів. Визначити безпеку та переносимість тривалої протизапальної терапії із застосуванням ТГКС та ТІК покликані масштабні дослідження.

У дослідженнях первинне протизапальне лікування, спрямоване на стабілізацію захворювання, значно відрізнялося, це може стати причиною ще одного джерела гетерогенності. Визначення впливу стабілізаційного лікування на загальний ефект проактивного лікування є важливим питанням для подальших досліджень.

Таблиця 2. Оцінка атрофії шкіри та системних побічних ефектів під час проактивної терапії із застосуванням топічних глюкокортикостероїдів

Автори	Методи, що застосовуються для оцінювання атрофії шкіри	Результати оцінки атрофії шкіри	Методи, що застосовуються для оцінювання пригнічення надниркової функції	Результати оцінки системних побічних ефектів
J.B. Van der Meer та співавт.	Біопсія шкіри, візуальна суб'єктивна оцінка атрофії шкіри за 4-бальною шкалою Лікерта, візуальний аналіз незалежних експертів	У 32 біопсіях не виявлено ознак атрофії шкіри (13 – у групі, що приймала стероїди (95 % ДІ 0–23 %); 19 – в групі плацебо (95 % ДІ 0–16 %), що проводилася наприкінці лікування	Рівень кортизолу в сироватці крові	Жодної зміни рівня кортизолу на початку та в кінці лікування в обох групах
J. Hanifin та співавт.	Візуальна оцінка атрофії шкіри	Жодної ознаки атрофії на ділянках, що підлягають лікуванню (95 % ДІ 0–1 %); один випадок виникнення пахових стрій (місце не підлягало лікуванню; дані не належать до результатів дослідження)	Аналіз стимуляції козинтропіну	(а) Дані про можливе пригнічення надниркової функції у 2/44 дітей (б) Жодних даних
E.J. Glazenburg та співавт.	Візуальна оцінка атрофії шкіри	Жодного свідчення про атрофію (95 % ДІ 0–8 %);	Оцінка співвідношення кортизолу/креатиніну в сечі	Жодного свідчення про побічні ефекти на основі даних про рівень кортизолу/креатиніну
J. Berth-Jones та співавт.	Візуальна оцінка атрофії шкіри	Жодної нової ознаки атрофії шкіри в обох групах (95 % ДІ 0–2 %); 3 випадки виявлення ознак атрофії на стадії стабілізації	Не досліджувалося	
A. Peserico та співавт.	Візуальна оцінка атрофії шкіри	Жодної візуальної ознаки атрофії шкіри в обох групах (95 % ДІ 0–3 %)	Не досліджувалося	

Примітка. (а) проактивна стероїдна терапія; (б) плацебо/порівняльний зразок. 95 % ДІ вираховано за правилом «3 в n».

Серед учасників досліджень зазвичай були пацієнти з помірними та гострими формами дерматиту. Потрібно бути обережними, узагальнюючи результати наведеного метааналізу для закладів первинної медичної допомоги, де зустрічаються легкі та середньотяжкі випадки АД, і таких пацієнтів небагато. Слід також зазначити, що ці результати можна узагальнити лише для пацієнтів, у яких захворювання може перейти в стадію ремісії.

Плацебоконтрольовані дослідження свідчать про ефективність проактивного лікування із застосуванням такролімусу, флютиказону пропіонату та метилпреднізолону ацепонату.

Метааналіз містить непрямі дані, які свідчать, що застосування флютиказону пропіонату двічі на тиждень може бути ефективнішим у профілактиці АД, ніж мазь такролімусу. Проте для підтвердження цих результатів та визначення можливих побічних ефектів потрібні додаткові дослідження. Крім того, слід розробити клінічні реєстри для визначення подальшої ефективності,

економічної доцільності та безпеки різних режимів проактивного протизапального лікування.

Висновки

Цей системний огляд охоплює вісім рандомізованих контрольованих досліджень, які свідчать, що місцева терапія із застосуванням флютиказону пропіонату (n = 4), такролімусу (n = 3) та метилпреднізолону ацепонату (n = 1) ефективніша за плацебо.

Непрямі дані в дослідженнях із контрольною групою, яка використовувала основу препарату, свідчать, що застосування флютиказону пропіонату двічі на тиждень може бути ефективнішим у профілактиці рецидивів АД, ніж мазь такролімусу.

Проактивне лікування зазвичай добре переноситься. Метою подальших досліджень є оцінка безпеки тривалого застосування протизапальної терапії.

Уперше надруковано: Medix. Anti-Aging. – 2011. – N 4 (22). – P. 31–34. □

Стаття опублікована при підтримці
ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Україна»

СТVT/10/UA/18.05.2012/6181



Л.Д. Калюжная¹, Г.А. Слабкий², А.В. Горбенко³

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

²Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, Киев

³ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина», Киев

Европейские рекомендации по лечению атопического дерматита 2011 года: анализ современных технологий топической терапии

Ключевые слова

Атопический дерматит, медицинские технологии, местное лечение, эмоллиенты.

В апреле 2011 года вышли Европейские рекомендации по лечению атопического дерматита, подготовленные рабочей группой 20 международных экспертов. Несмотря на наличие в ряде стран мира национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с атопическим дерматитом (атопической экземой), в последние годы назрела необходимость разработки рекомендаций международного масштаба, которые бы систематизировали взгляды на факторы развития, патогенез, подходы к ведению пациентов, гармонизировали различные медицинские технологии, в том числе инновационные, определив их место и ценность в элиминационном режиме и уходе за кожей, диагностических процедурах, местном и системном лечении.

Из негосударственных организаций ответственными за выход этих рекомендаций, стали: Европейский дерматологический форум (European Dermatology Forum (EDF)), Европейская академия дерматовенерологии (European Academy of Dermato-Venereology (EADV)), Европейская федерация аллергии (European Federation of Allergy (EFA)) и Европейское общество педиатрической дерматологии (European Society of Pediatric Dermatology (ESPD)).

Важно отметить, что в этот период рабочая группа украинских экспертов проводила адаптацию Национальных рекомендаций по диагностике и лечению атопического дерматита, в связи с чем вышедшие в свет Европейские рекомендации послужили важным документом для сопо-

ставления изложенных медицинских технологий в аспекте их доказательности и диагностической/терапевтической ценности.

При подготовке этой публикации авторы не ставили перед собой цели проанализировать все изложенные в рекомендациях технологии диагностики и лечения атопического дерматита. Рассмотрены прежде всего инновационные технологии топической терапии, которая в большинстве случаев ведения пациентов играет первостепенную роль, а также подходы, которым ранее уделялось недостаточное внимание, или взгляды, которые в различные периоды содержали некоторые противоречия.

Коррекция нарушенной барьерной функции кожи и применение эмоллиентов (уход за кожей)

Сухую кожу рассматривают как ключевой синдром при атопическом дерматите. На сегодняшний день накоплено достаточно доказательств генетической детерминированности дефектов кожного барьера, что способствует увеличению проницаемости кожи для аллергенов, снижению порога ее раздражения с последующим развитием воспалительного процесса. Дефицит филлагрина — одна из наиболее изученных генетических аномалий, приводящая к нарастанию дефицита небольших по размеру молекул — продуктов катаболизма филлагрина, которые способны связывать и удерживать воду [28]. Кроме этого, дефицит межклеточных ламинарных липидов рогового слоя эпи-

дермиса и нарушенное соотношение их компонентов (холестерол, высшие жирные кислоты, це-рамиды) приводят к образованию эпидермальных микротрещин и увеличению трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ). Еще одним критическим механизмом нарушения кожного барьера является изменение значения pH и последующее нарушение баланса протеазной и антипротеазной активности в эпидермисе [7].

Очищение кожи и прием ванн

При атопическом дерматите кожу следует тщательно очищать от пылевых загрязнений, аллергенов и микробных клеток. Такие процедуры должны быть деликатными и не вызывать раздражения вследствие механического или химического агрессивного воздействия. Клинсеры (средства для очищения) с антисептиками или без них, имеющие малокомпонентный и гипоаллергенный состав, могут быть использованы в виде различных галеновых форм для очищения кожи пациентов с атопическим дерматитом (водные растворы, синдеты и др.). У новорожденных для очищения кожи на первом этапе предпочтительнее использовать салфетки, смоченные клинсером, а не погружение в ванну. Дальнейшее очищение (ополаскивание) осуществляется путем погружения в воду температурой 27–30 °C. Кратковременный прием ванны (5 минут) и применение специальных масел для ванн (2 последние минуты) направлены на предотвращение дегидратации эпидермиса. После водных процедур (ванны или приема душа), для сохранения увлажненности кожи важно наносить эмульсии.

Добавление в ванну натрия гипохлорита можно рассматривать в качестве необходимой меры по предотвращению микробной колонизации кожи пациентов с атопическим дерматитом. Недавно опубликованное исследование Huang и соавт. (2009) показало, что дети, страдающие атопическим дерматитом, отмечали уменьшение зуда после приема ванн с добавлением хлорной извести. Также могут использоваться солевые ванны, поскольку они способствуют удалению отмерших кератиноцитов [24]. В случае тяжелой импетигоподобной или при ихтиозоподобном состоянии кожи солевые ванны являются необходимой процедурой.

Эмульсии

Эмульсии рассматриваются как фоновая медицинская технология при атопическом дерматите, применимая в большинстве клинических ситуаций и сочетаемая с разными видами местной и системной терапии. Исключение составляет нанесение эмульсий на кожу при ярко выражен-

ном воспалительном процессе, что не рекомендовано с точки зрения плохой переносимости эмульсий у данной категории пациентов. В этом случае прежде всего необходимо купировать обострение.

Эмульсии были и остаются основными поддерживающими средствами при атопическом дерматите. Они представлены широким спектром средств, имеющих разную природу и механизмы действия. Увлажняющие средства на гидрофильной основе, например 5 % мочевины, способны поддерживать оптимальную увлажненность кожи при нанесении как минимум дважды в день. Применение барьерных эмульсий в виде мазей, специальных масел для ванн, гелей для душа, простых и ламинарных эмульсий, мицеллярных растворов и других средств способно существенно улучшить состояние кожного барьера и может быть рекомендовано для пациентов, страдающих атопическим дерматитом.

Стоимость высококачественных гипоаллергенных эмульсий является одним из серьезных факторов, ограничивающих применение этих средств, поскольку они приобретаются исключительно без врачебных назначений (рецептов), а необходимые их количества, как правило, велики (150–200 г для детей и до 500 г для взрослых на одну неделю). Исключение составляет Финляндия, где стоимость назначенных врачами эмульсий возмещается на общих основаниях.

Улучшение теоретических знаний в области молекулярной биологии и биохимии кожи при атопическом дерматите должно способствовать разработке новых и улучшению уже существующих топических средств. На сегодня доказательная база применения различных видов эмульсий остается ограниченной [6].

Ингредиенты и возможные риски применения эмульсий

В силу большого многообразия эмульсий в каждом конкретном случае необходим тщательный анализ компонентов этих средств и индивидуализированный подход.

Глицерол (глицерин) считается средством с лучшей переносимостью (менее выраженный эффект жжения) в сравнении с мочевиной и натрием хлоридом [21]. Как правило, рекомендуется применение эмульсий непосредственно после приема ванны или очищения кожи с помощью мягких салфеток.

Пропиленгликоль рассматривается как компонент, легко вызывающий раздражение кожи при использовании у детей в возрасте до 2 лет, в связи с чем средства, которые его содержат, не следует применять у этой категории пациентов.

Существуют данные, что применение в больших количествах эмульгентов, которые содержат компоненты кокоса [18] или овса [5], может увеличивать риск сенсибилизации кожи и аллергии. Могут быть рекомендованы эмульгенты, не содержащие белковых аллергенов и гаптенов (в аспекте возникновения контактно-аллергического дерматита), особенно у наиболее уязвимых категорий пациентов, например, у детей в возрасте до 2 лет.

Изолированное применение эмульгентов без адекватной местной противовоспалительной терапии может быть фактором риска для диссеминации бактериальной или вирусной инфекции, который всегда есть у пациентов, страдающих атопическим дерматитом [52, 53].

Эффективность эмульгентов

Определенные виды увлажняющих средств могут улучшить функцию кожного барьера у пациентов с атопическим дерматитом и увеличить порог чувствительности кожи по отношению к различным раздражителям. В сравнительном исследовании крема, содержащего глицерол, и плацебо (индифферентный крем-эмульгент) M. Loden и соавт. (1999) обнаружил статистически значимое улучшение состояния пациентов в обеих группах, что свидетельствует о важности применения эмульгентов при атопическом дерматите [22]. Другое исследование среди взрослых пациентов продемонстрировало положительный эффект эмульгента на основе кокосового масла на кожное носительство золотистого стафилококка [45].

Режимы сочетанного применения эмульгентов и топических глюкокортикостероидов при атопическом дерматите

1. Краткосрочный стабилизационный режим (3–6 недель). Ряд исследований в детских [15, 39] и смешанных популяциях [11] продемонстрировали различные по уровню, но убедительные доказательства в отношении эффективности краткосрочного режима сочетанного применения эмульгентов и топических глюкокортикостероидов (ТГКС).

2. Длительный поддерживающий режим. Стабильное безрецидивное течение атопического дерматита может быть достигнуто путем интермиттирующего применения эмульгентов дважды в неделю или чаще у тех категорий пациентов, у которых достигнута ремиссия после применения ТГКС. В ряде исследований со схожим дизайном у взрослых и детей были получены сопоставимые положительные результаты интермиттирующих режимов сочетанного при-

менения эмульгентов и ТГКС в аспекте времени наступления нового рецидива атопического дерматита [2, 14].

Рекомендации

Пациентам с атопическим дерматитом эмульгенты следует назначать в достаточных количествах, поскольку эти средства применяются в свободном режиме в зависимости от индивидуальных потребностей, режима, гигиенических процедур, климатических условий и других факторов. Минимально необходимое количество эмульгента в виде крема или мази может составлять от 250 г в неделю.

Кроме этого, эмульгенты можно применять в виде специального мыла и средств для водных процедур (масло для ванн, гели для душа и др.).

В зимнее время необходимо отдавать предпочтение эмульгентам с более высоким содержанием липидных компонентов (3b, C).

Регулярное использование эмульгентов в сочетании с ТГКС при легком и среднетяжелом течении атопического дерматита может быть обеспечено в виде краткосрочных стабилизационных и долгосрочных поддерживающих режимов. Необходимым условием является достижение ремиссии заболевания (2a, B).

Топическая противовоспалительная терапия

Общие принципы топической терапии

Эффективность топической терапии зависит от трех основополагающих принципов: достаточные продолжительность (курс) и дозировка, а также правильность аппликаций. Аппликации топических средств всегда следует выполнять на нормально увлажненную кожу, особенно когда речь идет о мазях. Эмульгентами/увлажняющими средствами обрабатывают кожу за 15 минут до предполагаемого нанесения противовоспалительного средства в форме крема, и спустя 15 минут после нанесения противовоспалительного средства в форме мази.

Пациенты с острым процессом, сопровождающимся выраженным мокнутием из эрозированных участков поражения на коже, в частности дети, в ряде случаев плохо переносят стандартные аппликации топических средств. В начале курса в таких случаях можно делать влажные обертывания или накладывать влажно-высыхающие повязки — по меньшей мере до прекращения мокнутия.

Это высокоэффективные методики, которые характеризуются улучшенным профилем переносимости при остром воспалительном процессе на коже. Применение влажно-высыхающих повязок с ТГКС курсом до 14 дней (как правило,

достаточно 3 дней) можно считать относительно безопасным подходом в случае тяжелого и/или рефрактерного течения атопического дерматита, когда важно учитывать увеличенную в таких условиях биодоступность (системную абсорбцию) ТГКС и развитие соответствующих побочных эффектов [10, 38].

Согласно традиционным представлениям, аппликации противовоспалительных топических средств следует проводить непосредственно на пораженные участки кожи. Лечение прекращают, когда состояние кожи нормализуется, то есть пораженные участки очищаются. Этот традиционный реактивный подход в последние годы был пересмотрен, и ему на смену пришла концепция проактивного лечения.

Проактивное лечение характеризуется предопределенным долговременным режимом аппликаций топических противовоспалительных средств в малых дозах на ранее пораженные участки кожи в сочетании со свободным применением эмоллентов на всю поверхность тела и установленным порядком визитов пациента к специалисту для клинической оценки состояния [49].

Результаты первого клинического исследования по применению ТГКС в интермиттирующем режиме опубликованы в 1999 году [43]. Проактивный режим, как правило, заключается в следующем: после полной нормализации состояния пораженных участков кожи вследствие применения стабилизационного режима (одно- или двукратные ежедневные аппликации топических противовоспалительных средств) на эти же участки проводятся аппликации топических противовоспалительных средств 2 раза в неделю в сочетании с постоянным применением эмоллентов. Такой подход представлен во многих клинических исследованиях в отношении ряда ТГКС и такролимуса [43, 49].

Количество топического средства для аппликаций должно определяться в соответствии с правилом «единиц кончика пальца» (ЕКП). При этом одна ЕКП соответствует столбику мази диаметром 5 мм и длиной в дистальную фалангу указательного пальца, что соответствует массе около 0,5 г. Этой дозы топического средства хватает для нанесения на кожу двух ладоней взрослого человека, что составляет около 2 % всей площади поверхности тела.

Глюкокортикостероиды

Технология накожных аппликаций топических глюкокортикостероидов (ТГКС) рассматривается в качестве первой линии топической противовоспалительной терапии. Аппликации про-

водятся на воспаленные участки кожи в соответствии с текущей клинической ситуацией (зуд, бессонница, а также в случае рецидивов). На сегодняшний день существует большое разнообразие активных субстанций ТГКС в виде различных форм.

Высокая эффективность ТГКС при атопическом дерматите была показана в ряде исследований с высоким уровнем доказательности [2, 16, 43]. При легком течении атопического дерматита достаточно аппликаций небольших количеств ТГКС 2–3 раза в неделю (в месяц в среднем 15 г для новорожденных, 30 г для детей и до 60–90 г для подростков и взрослых), что в сочетании со свободным режимом использования эмоллентов позволяет поддерживать значения SCORAD на уровне 15–20. Даже если речь идет об использовании сильных ТГКС, указанные выше количества местных форм при аппликациях, как правило, не вызывают местных и/или системных побочных эффектов.

ТГКС классифицированы по силе действия на разные классы активности, что должно быть хорошо известно специалисту и учитываться при назначении этих средств. Также нужно учитывать, что каждая отдельно взятая субстанция ТГКС отличается по соотношению риск/выгода или, говоря иными словами, терапевтическому индексу. Сильные и очень сильные ТГКС (соответственно классы III и IV согласно Европейской классификации) с большей вероятностью могут вызвать угнетение функции коры надпочечников, чем слабые и умеренно сильные и слабые ТГКС (соответственно классы I и II), но их системные побочные эффекты исчезают быстрее за счет более быстрого восстановления кожного барьера [47].

Зуд можно рассматривать в качестве ключевого симптома при оценке ответа на проводимое лечение, в связи с чем не следует уменьшать объема аппликаций ТГКС до исчезновения зуда у пациентов с атопическим дерматитом.

Во избежание резкого обострения дозировки ТГКС следует снижать постепенно. Это может заключаться в переходе на ТГКС меньшего класса активности при сохранении ежедневного режима аппликаций или в продолжении использования сильного ТГКС, но со снижением частоты аппликаций (интермиттирующий режим).

Наиболее конструктивным подходом при назначении ТГКС, позволяющим предупредить развитие ряда побочных эффектов, является сочетание этих средств с эмоллентами, причем не в острый период заболевания или при наступлении рецидива. Регулярное применение эмоллентов в сочетании с ранним назначением проти-

вовоспалительных средств позволяет стабилизировать течение заболевания и предотвратить обострения, связанные с интенсивным лечением [12]. Как правило, однократное применение ТГКС в течение суток является достаточным, если речь идет о сильных ТГКС.

Аппликации флютиказона пропионата 2 раза в неделю в рамках «проактивной» стратегии существенно снижает риск возникновения рецидивов атопического дерматита [2, 16, 43].

Комбинированное применение ТГКС и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) в настоящее время считается целесообразным. Как минимум это относится к пациентам педиатрического профиля с тяжелым течением атопического дерматита, поскольку эффективность и профиль безопасности 1 % крема пимекролимуса в комбинации с флютиказона пропионатом были сопоставимы с монотерапией флютиказона пропионатом [26].

Недавние исследования показали, что ТГКС ингибируют РНК-индуцированный синтез тимического стромального лимфопоэтина — одного из ряда «атопических» цитокинов — в значительно меньших концентрациях, чем ТИК. Это свидетельствует, что ТГКС могут быть эффективны в лечении атопического дерматита, патогенетически обусловленного участием как экзогенных, так и эндогенных РНК [20].

Рекомендации

ТГКС являются важными противовоспалительными средствами, применяемыми для лечения атопического дерматита, особенно в острую фазу (4, D).

В сравнении с плацебо ТГКС обеспечивают выраженный эффект в отношении пораженных элементов кожи (1b, A).

ТГКС с улучшенным соотношением риск/выгода рекомендованы при атопическом дерматите (4, D).

Эффективность ТГКС (1b, A) может быть увеличена за счет влажных обертываний (влажно-высыхающих повязок) (1b, A).

Проактивная терапия, которая заключается в длительном применении ТГКС 2 раза в неделю, может уменьшить вероятность развития рецидивов (1b, A).

Топические ингибиторы кальциневрина

Оба применяемые в дерматологии ТИК — пимекролимус и такролимус — показаны для лечения атопического дерматита. Эти средства демонстрировали эффективность в кратковременном [37, 44] и в долгосрочном режимах [27, 34]. Кроме этого, проактивная терапия

мазью такролимуса в течение 1 года была достаточно безопасной и эффективной в аспекте уменьшения количества рецидивов и улучшения качества жизни у взрослых пациентов и детей [41, 50, 51].

Противовоспалительная активность 0,1 % мази такролимуса соответствует активности умеренно сильных ТГКС [33], в то время как превышает таковую у 1,0 % крема пимекролимуса [8].

Данные по безопасности ТИК представлены в результатах многих клинических исследований и свидетельствуют о достаточном ее профиле при ежедневном курсовом применении. Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами ТИК являются транзиторное ухудшение чувствительности или чувство жжения на месте аппликации в первые дни лечения [8, 37]. Эти явления возникают через 5 минут после аппликации, длятся до 1 часа и, как правило, к концу первой недели существенно уменьшаются или проходят [4]. Распространенные вирусные поражения кожи, такие как герпетическая экзема или поражение, связанное с контактным моллюском, также наблюдались при лечении ТИК [23, 48], но в ряде других клинических исследований подобные побочные эффекты не отмечались [3, 46].

В отличие от ТГКС ни один из ТИК не вызывает атрофии кожи [30, 31]. Это позволяет использовать препараты более свободно и длительно на область век, кожу вокруг ротовой щели, а также на область половых органов и паха, подмышечных впадин и других интертригинозных зон.

Доклинические и клинические исследования не показали повышенного риска развития лимфомы кожи в течение периода применения ТИК более 6 лет [1]. Не было отмечено также риска канцерогенеза в структурах кожи под воздействием ультрафиолетового излучения [25, 35], но учитывая, что подобные явления описаны у пациентов после трансплантации органов, которые принимали системный ингибитор кальциневрина циклоспорин, в таких случаях при аппликациях ТИК следует рекомендовать солнцезащитные экраны [32, 33].

Применение ТИК в виде влажных обертываний (влажно-высыхающих повязок) или аппликации непосредственно на эрозированные поверхности могут способствовать увеличению системной абсорбции.

Эффективность долговременной монотерапии такролимусом была продемонстрирована как у взрослых пациентов, так и детей [32, 33]. Меньше данных накоплено в отношении возможности применения ТИК у детей до 2 лет [29]. Крем пимекролимуса в комбинации в

ТГКС исследовался в популяциях новорожденных и детей, страдающих атопическим дерматитом [13, 17]. В настоящее время в странах Евросоюза оба ТИК разрешены к применению в возрасте после 2 лет.

Относительно недавно были опубликованы результаты исследований в отношении долговременной безопасности применения ТИК — в течение 4 лет для такролимуса и 26 недель для пимекролимуса [19, 32].

Следует отметить, что фармакоэкономические выгоды проактивной терапии с применением такролимуса продемонстрированы у пациентов со среднетяжелым (взрослые и дети) и тяжелым (только взрослые) течением атопического дерматита [50, 51], в то время как такие результаты не подтверждаются в случае выбора ТИК в качестве средств первой линии терапии. У детей применение 0,03 % мази такролимуса 2 раза в неделю позволяет предотвратить ряд обострений и увеличить период ремиссии, что не требует дополнительных расходов на лечение детей со среднетяжелым течением атопического дерматита и может быть фактором экономии средств в случаях тяжелого течения заболевания [40].

ТИК могут быть рекомендованы в качестве второй линии терапии для краткосрочных и непродолжительных курсов у пациентов с недостаточным/неадекватным ответом на предшествующие курсы терапии ТГКС, а также в тех случаях, когда ТГКС противопоказаны.

В соответствии с последними данными, не существует каких-либо научных доказательств в

отношении повышенного риска малигнизации, связанного с применением ТИК [42].

Рекомендации

ТИК представляют важную группу средств местной противовоспалительной терапии у пациентов, страдающих атопическим дерматитом (4, D). В сравнении с плацебо ТИК демонстрируют выраженный клинический эффект при кратко- и долговременном применении (1b, A).

ТИК особенно показаны для аппликаций на проблемные участки пораженной кожи (лицо, интертригинозные зоны, аногенитальная зона) (1b, A).

Проактивная терапия, заключающаяся в аппликациях мази такролимуса 2 раза в неделю, может снизить частоту возникновения рецидивов атопического дерматита (1b, A).

Пациентам, которым назначаются ТИК, необходимо рекомендовать надежную защиту от солнца с помощью соответствующих экранов (4, D).

Терапия, направленная на борьбу с зудом

Зуд является важнейшим симптомом атопического дерматита, существенно влияющим на эмоциональную составляющую качества жизни пациентов (U. Darsow и соавт., 2001). В отношении зуда, сопровождающего атопический дерматит, проведено небольшое количество исследований, направленных главным образом на изучение противозудного эффекта различных субстанций. В большинстве исследований зуд рассматривается как один из составляющих симптомов при

Таблица. **Терапевтические направления борьбы с зудом при атопическом дерматите**

Терапевтические направления	Медицинские технологии
Общие принципы	<ul style="list-style-type: none"> • Эмоленты/базовые средства, действие которых направлено на устранение ксероза и восстановление рогового слоя • Устранение провоцирующих факторов: избегание длительных горячих ванн, контактов с раздражающими субстанциями или аллергенами
Физиотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • Акупунктура • Накожная стимуляция рефлексогенных зон
Противовоспалительная терапия	<ul style="list-style-type: none"> • ТГКС • Циклоспорин А • Такролимус • Пимекролимус • Ультрафиолетовое облучение — узкий спектр лучей диапазона В
Адьювантные средства специфического противозудного действия	<p>Кремы/лосьоны, содержащие в своем составе:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мочевины • камфору • ментол • полидоканол • агонист эндоканнабиноидных рецепторов N-PEA (пальмитоилэтаноламин) • капсаицин • антагонисты опиоидных рецепторов (например, налтрексон, и др.)
Седативные средства	<ul style="list-style-type: none"> • Антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов с седативными свойствами

оценке по шкалам EASI и SCORAD, который наряду с другими симптомами частично либо полностью устраняется за счет применения эмоллентов, ТГКС, ТИК, циклоспорина А или ультрафиолетового облучения. Лишь отдельные исследования посвящены избирательному влиянию отдельных субстанций на симптом зуда. На сегодняшний день ряд субстанций имеет только экспериментальное, но не клиническое значение в устранении зуда и активно исследуются.

В таблице систематизированы все медицинские технологии, направленные на борьбу с зудом при атопическом дерматите.

Со всеми литературными ссылками на первоисточники и прототипы можно ознакомиться в библиографическом списке оригинальных рекомендаций [36]. Ниже приведены только те литературные ссылки, которые упоминаются в данной публикации.

Статья опубликована при поддержке
ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

СТУТ/10/UA/18.05.2012/6180

Список литературы

1. Arellano F.M., Wentworth C.E., Arana A. et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.*— 2007.— Vol. 127.— P. 808–816.
2. Berth-Jones J., Damstra R.J., Golsch S. et al. 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.
3. Bornhovd E., Wollenberg A. Topische Immunmodulatoren zur Ekzembbehandlung // *Allergo J.*— 2003.— Vol. 12.— P. 456–462.
4. Bornhovd E.C., Burgdorf W.H.C., Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases // *Curr. Opin. Investig. Drugs.*— 2002.— Vol. 3.— P. 708–712.
5. Boussault P., Leaute-Labreze C., Saubusse E. et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors // *Allergy.*— 2007.— Vol. 62.— P. 1251–1256.
6. Breternitz M., Kowatzki D., Langenauer M. et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation // *Skin Pharmacol. Physiol.*— 2008.— Vol. 21.— P. 39–45.
7. Briot A., Deraison C., Lacroix M. et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome // *J. Exp. Med.*— 2009.— Vol. 206.— P. 1135–1147.
8. Chen S.L., Yan J., Wang F.S. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials // *J. Dermatolog. Treat.*— 2010.— Vol. 21 (3).— P. 144–156.
9. Darsow U., Scharein E., Simon D. et al. New aspects of itch pathophysiology: Component analysis of atopic itch using the «Eppendorf Itch Questionnaire» // *Int Arch. Allergy Immunol.*— 2001.— Vol. 124.— P. 326–331.
10. Devillers A.C., Oranje A.P. Efficacy and safety of «wet-wrap» dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature // *Br. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 154.— P. 579–585.
11. Eberlein B., Eicke C., Reinhardt H.W., Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study) // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2008.— Vol. 22.— P. 73–82.
12. Eichenfield L., Hanifin J., Beck L. et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment // *Pediatrics.*— 2003.— Vol. 111.— P. 608–616.
13. Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1 % in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2002.— Vol. 46.— P. 495–504.
14. Glazenburg E.J., Wolkerstorfer A., Gerretsen A.L. et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005 % ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? // *Pediatr. Allergy Immunol.*— 2009.— Vol. 20.— P. 59–66.
15. Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F.; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study // *Dermatology.*— 2007.— Vol. 214.— P. 61–67.
16. 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.
17. Ho V.C., Gupta A., Kaufmann R. et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1 % in the treatment of atopic dermatitis in infants // *J. Pediatr.*— 2003.— Vol. 142.— P. 155–162.
18. Lack G., Fox D., Northstone K., Golding J.; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 348 (11).— P. 977–985.
19. Langley R.G., Eichenfield L.F., Lucky A.W. et al. Sustained efficacy and safety of pimecrolimus cream 1 % when used long-term (up to 26 weeks) to treat children with atopic dermatitis // *Pediatr. Dermatol.*— 2008.— Vol. 25.— P. 301–307.
20. Lee T.A., Takai T., Vu A.T. et al. Glucocorticoids Inhibit Double-Stranded RNA-Induced Thymic Stromal Lymphopoietin Release from Keratinocytes in an Atopic Cytokine Milieu More Effectively than Tacrolimus // *Int. Arch. Allergy Immunol.*— 2010.— Vol. 153.— P. 27–34.
21. Loden M., Andersson A.C., Anderson C. et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients // *Acta Derm. Venereol.*— 2002.— Vol. 82.— P. 45–47.
22. Loden M., Andersson A.C., Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm) // *Br. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 140.— P. 264–267.
23. Lubbe J., Pournaras C.C., Saurat J.H. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1 % tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000.— Vol. 201.— P. 249–251.
24. Ludwig G. On the topical effect of sea water tub-baths with and without addition of an oil emulsion // *Z. Haut. Geschlechtskr.*— 1968.— P. 15.— Vol. 43.— P. 683–688.
25. Margolis D.J., Hoffstad O., Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults // *Dermatology.*— 2007.— Vol. 214.— P. 289–295.

26. Meurer M., Eichenfield L.F., Ho V. et al. Addition of pimecrolimus cream 1 % to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind trial // *J. Dermatolog. Treat.*— 2010.— Vol. 21 (3).— P. 157–166.
27. Meurer M., Folster-Holst R., Wozel G. et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study // *Dermatology.*— 2002.— Vol. 205.— P. 271–277.
28. Palmer C.N., Irvine A.E., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat. Genet.* 2006.— Vol. 38.— P. 441–446.
29. Patel R.R., Vander Straten M.R., Korman N.J. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.*— 2003.— Vol. 139.— P. 1184–1186.
30. Queille-Roussel C., Paul C., Duteil L. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study // *Br. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 144.— P. 507–513.
31. Reitamo S., Rissanen J., Remitz A. et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial // *J. Invest. Dermatol.*— 1998.— Vol. 111.— P. 396–398.
32. Reitamo S., Rustin M., Harper J. et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1 % tacrolimus ointment in children and adult patients // *Br. J. Dermatol.*— 2008.— Vol. 159.— P. 942–951.
33. Reitamo S., Rustin M., Ruzicka T. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2002.— Vol. 109.— P. 547–555.
34. Reitamo S., Wollenberg A., Schopf E. et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.*— 2000.— Vol. 136.— P. 999–1006.
35. Ring J., Barker J., Behrendt H. et al. Review of the potential photo-carcinogenicity of topical calcineurin inhibitors // *JEADV.*— 2005.— Vol. 19.— P. 663–671.
36. Ring J., Alomar A., Bieber T., Deleuran M. et al. Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) // *UD/JR, 26.04.2011* // Title screen: http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/Guidelines_Treatment_Atopic_Eczema.pdf.
37. Ruzicka T., Bieber T., Schopf E. et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 337.— P. 816–821.
38. Schnopp C., Holtmann C., Stock S. et al. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis vehicle-controlled trial // *Dermatology.*— 2002.— Vol. 204.— P. 56–59.
39. Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J.C. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study // *Pediatr Allergy Immunol.*— 2008.— Vol. 19.— P. 614–618.
40. Thaci D., Chambers C., Sidhu M. et al. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03 % ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2010 Feb.— 2010.
41. Thaci D., Reitamo S., Gonzalez Ensenat M.A. et al. Proactive disease management with 0.03 % tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study // *Br. J. Dermatol.*— 2008.— Vol. 159.— P. 1348–1356.
42. Thaci D., Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies // *Clin. Dermatol.*— 2010.— Vol. 28.— P. 52–56.
43. Van der Meer J.B., Glazenburg E.J., Mulder P.G. et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group // *Br. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 140.— P. 1114–1121.
44. Van Leent E.J., Graber M., Thurston M. et al. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.*— 1998.— Vol. 134.— P. 805–809.
45. Verallo-Rowell V.M., Dillague K.M., Syah-Tjundawan B.S. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis // *Dermatitis.*— 2008.— Vol. 19.— P. 308–315.
46. Wahn U., Bos J., Goodfield M. et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children // *Pediatrics.*— 2002.— Vol. 110.— P. 1–8.
47. Walsh P., Aeling J., Huff L., Weston W. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1993.— Vol. 29.— P. 501–503.
48. Wetzel S., Wollenberg A. Eczema molluscum in tacrolimus treated atopic dermatitis // *Eur. J. Dermatol.*— 2004.— Vol. 14.— P. 73–74.
49. Wollenberg A., Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis — an emerging concept // *Allergy.*— 2009.— Vol. 64.— P. 276–278.
50. Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G. et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1 % tacrolimus ointment // *Allergy.*— 2008.— Vol. 63.— P. 742–750.
51. Wollenberg A., Sidhu M.K., Odeyemi I. et al. Economic evaluation of secondary prophylactic treatment with tacrolimus 0.1 % ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.*— 2008.— Vol. 159.— P. 1322–1330.
52. Wollenberg A., Wetzel S., Burgdorf W.H. et al. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2003.— Vol. 112.— P. 667–674.
53. Wollenberg A., Zoch C., Wetzel S. et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2003.— Vol. 49.— P. 198–205.

Л.Д. Калюжна, Г.О. Слабкий, О.В. Горбенко

Європейські рекомендації з лікування атопічного дерматиту 2011 року: аналіз сучасних технологій топічної терапії

Представлено огляд сучасних технологій місцевої терапії атопічного дерматиту відповідно до останніх Європейських рекомендацій з лікування атопічного дерматиту (2011 рік).

L.D. Kalyuznaya, G.A. Slabky, A.V. Gorbenko

European recommendations
on the treatment of atopic dermatitis in 2011:
analysis of modern technology of topical treatment

Review of modern health technologies aimed to the topical treatment of atopic dermatitis is presented in this article according to the latest European Guidelines on atopic dermatitis treatment (2011). □



В.Г. Радіонов^{1,2},
Т.І. Шварьова¹, Є.Д. Бесполудін¹

¹ ДЗ «Луганський державний медичний університет»

² Луганський обласний шкірно-венерологічний диспансер

Досвід застосування мометазону фууроату при алергійних захворюваннях шкіри

Ключові слова

Алергодерматози, топічні глюкокортикостероїди, мометазону фууроат.

Проблема лікування алергодерматозів лишається актуальною. Це зумовлено збільшенням кількості хворих, зростанням тяжкості перебігу та резистентністю цих захворювань до традиційної терапії [1, 9, 14]. Відомо багато препаратів для лікування таких хворих — кортикостероїди, антигістамінні, гіпосенсибілізуювальні, седативні засоби та інші. Їх комплексне застосування створює сприятливий прогноз при багатьох алергійних захворюваннях шкіри, суттєво розширює можливості реабілітації хворих. Однак терапія пацієнтів з тяжкими, торпідними, хронічними формами алергодерматозів має включати зовнішні лікарські засоби, що містять кортикостероїди [3, 7, 8].

Для застосування будь-яких препаратів важливо, щоб побічні ефекти були виражені мінімально [5]. Врахування потенційних ризиків для кожного конкретного пацієнта має бути індивідуальним, а ефективність лікарського засобу — якомога вищою [1, 10, 11, 16]. В дерматології таким препаратом може бути «Мометазон» (мометазону фууроат), який випускає компанія «Фармак» (Україна). Це топічний глюкокортикостероїд нової своєрідної молекулярної структури, де атоми водню замінено на атоми хлору, що дає можливість поєднувати високу активність з відсутністю побічних ефектів, які властиві фторовмісним глюкокортикостероїдним препаратам [2, 12, 17].

Клінічні дослідження демонструють високу ефективність препарату «Мометазон», яку можна порівняти з ефективністю дуже сильних кортикостероїдів. За рівнем безпечності «Мометазон» можна зарахувати до слабких кортикостероїдів [5, 17, 19]. Таке співвідношення

ефективності та безпечності є важливим і сприятливим показником для широкого застосування топічного стероїду в дерматологічній практиці. Зазвичай кортикостероїди в разі місцевого застосування мають багато побічних ефектів: атрофія шкіри (рис. 1; особливо в ділянці обличчя, шиї); гіпертрихоз; телеангіектазії; стероїдні акне та розацеа (рис. 2), фолікуліти (рис. 3), вторинна інфекція (рис. 4), стрії, пітниця, сповільнення загоєння ран; алергійний контактний дерматит; катаракта, глаукома (в разі застосування навколо очей); гіпо-, гіперпигментації шкіри [4, 6, 14].

«Мометазон» не викликає фолікулітів, вторинних піодермій, має низьку атрофогенну дію, тобто за правильного підбору форми і дози препарату вірогідність виникнення побічних виявів мінімальна. Клінічні дослідження показали, що лише 0,4 % нанесеної на неушкоджену шкіру дози (без оклюзійної пов'язки) 0,1 % «Мометазону» виявлялося в системному кровообігу через 8 год. Це свідчить про високий профіль переносності препарату і мінімально можливий системний вплив на організм людини (препарат не пригнічує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи). Проникненню діючої речовини до системного кровотоку перешкоджає гексиленгліколь, що входить до основи препаратів «Мометазону», а включення в молекулу кортикостероїду фууроатного кільця надає лікарському засобу низьку позитивних якостей, що забезпечує тривалу дію після нанесення (протягом 25–30 годин). Тому «Мометазон» можна використовувати 1 раз на добу, що дуже зручно у використанні. До того ж хворий отримує меншу дозу препарату порівняно з кортикостероїдами, які застосову-



Рис. 1. Стероїдна атрофія шкіри



Рис. 2. Стероїдна розацеа



Рис. 3. Стероїдні фолікуліти

ють 2–3 рази на добу, і це суттєво зменшує вірогідність і вираженість побічних ефектів [2, 7].

Важливою перевагою препарату «Мометазон» є наявність двох лікарських форм — крему та мазі. Це значно розширює можливості його застосування, дає можливість адекватно підбрати лікарську форму залежно від клінічної картини. Так, крем «Мометазон» володіє помірною абсорбцією, його слід наносити на вологу шкіру будь-яких ділянок тіла з ознаками розвитку запальної реакції. Мазь «Мометазон», що має вищу абсорбцію, краще наносити на суху шкіру тулуба



Рис. 4. Стероїдна піддермія

або кінцівок при виражених явищах інфільтрації та ліхеніфікації. Препарат виявляє зволожувальну, емульгувальну, охолоджувальну та знеболювальну дію. Загалом місцеве застосування «Мометазону» на шкіру має протизапальний, проти-свербіжний, антиексудативний та судинозвужувальний ефекти [1, 3, 18].

Матеріали та методи

Проведено клінічне дослідження з визначенням ефективності препарату «Мометазон» при алергійних захворюваннях шкіри (екзема, контактні дерматити, інсектна алергія, atopічний дерматит). Під спостереженням перебували 57 хворих віком від 11 до 65 років (30 жінок і 27 чоловіків). Хворих було розподілено по групах відповідно до захворювання: I група — atopічний дерматит (n = 13), II група — контактні дерматити (n = 11), III група — екзема (n = 21), IV група — інсектна алергія (n = 12). Супутню патологію мали 63 % хворих (n = 36): хронічний риніт, хронічний тонзиліт, холецистит, хронічний холецистопанкреатит, гастрит, дисбактеріоз кишечника, вегетосудинна дистонія, у 2 % жінок виявлено хронічний сальпінгоофорит, хронічний аднексит, ендометріоз, синдром склерокістозних яєчників, мастопатію.

Загострення патологічного процесу в пацієнтів могли викликати зовнішнє подразнення шкіри, порушення дієти, стресові ситуації, вагітність, аборти. Всі хворі раніше одержували симп-

томатичне лікування (гіпосенсибілізувальні, антигістамінні, протизапальні, седативні, ферментні препарати). В анамнезі у 95 % хворих (n = 54) вказано застосування кортикостероїдних мазей.

«Мометазон» у вигляді крему чи мазі було включено до традиційного комплексного лікування або окремого застосування. Препарат наносили тонким шаром на уражені ділянки шкіри 1 раз на добу ввечері. Залежно від досягнутого клінічного ефекту лікування «Мометазоном» продовжували від 14 до 28 днів. Результати оцінювали за такими критеріями: клінічне видужання — повне зникнення висипань; значне поліпшення — зменшення кількості висипань на 60–80 %; поліпшення — зменшення висипань на 50 % і менше.

Результати та обговорення

Першу групу становили хворі на atopічний дерматит, серед яких було 5 чоловіків і 8 жінок, причому 9 осіб хворіли з першого року життя. Основні скарги — ураження шкіри та свербіж. Локалізація патологічних вогнищ: згинальна поверхня ліктювих (рис. 5) та колінних суглобів у 6 хворих; шкіра дистальних відділів кінцівок, більше в ділянці променево-зап'ясткових суглобів (рис. 6) у 5 хворих; червона облямівка губ (атопічний хейліт) та шкіра навколо рота у 9 пацієнтів (рис. 7); дифузне ураження шкіри (рис. 8) реєструвалось у 3 хворих (шкіра обличчя, задня і бічна поверхня шиї, верхня частина грудей).

Серед морфологічних елементів висипки у вогнищах ураження визначалися еритематозно-сквамозні та папульозні елементи, виражена ліхеніфікація, екскоріації, геморагічні кірки. Площа висипань у різних хворих становила від 6 до 32 % загальної поверхні тіла (для визначення площі ураження шкіри було використано правило «долоні», що зазвичай застосовується для обстеження хворих з термічними опіками).

У цій групі хворих після використання крему «Мометазон» — на 2–3-й день зменшилися гіперемія, лущення, свербіж; на 13–15-й день ці явища майже повністю зникали у 80 % хворих (n = 10), тобто спостерігалось клінічне видужання; у 23 % пацієнтів (n = 3) визначалося значне поліпшення. Повільніше піддавалися зворотному розвитку давні вогнища інфільтрації: у 15 % хворих (n = 2) вони зберігалися до 18–20-го дня лікування на шкірі «улюблених» ділянок — ліктювих та колінних згинах.

Другу групу хворих (з контактними дерматитами) становили з 11 осіб, серед яких було 5 чоловіків і 6 жінок. У 4 пацієнтів встановлено діагноз: простий контактний дерматит, у 7 — контактнo-алергійний. Патологічний процес мав ха-



Рис. 5. Найчастіша локалізація висипів при atopічному дерматиті (шкіра природних складок)



Рис. 6. Atopічний дерматит. Ураження шкіри в ділянці променево-зап'ясткових суглобів



Рис. 7. Atopічний хейліт



Рис. 8. Atopічний дерматит. Дифузне ураження шкіри

рактир обмеженої гострої еритеми різної локалізації з явищами легкої везикулізації та мокнуття. У хворих на простий контактний дерматит терапевтична ефективність крему «Мометазон» була вищою, ніж у хворих на контактнo-алергійний дерматит. У першому випадку для завершення процесу було достатньо 3–4 днів нанесення препарату, в другому – 5–6 днів.

Третя група хворих (із хронічною екземою) включала 9 чоловіків і 12 жінок, давність захворювання яких становила від 1 до 15 років. Висипи локалізувалися переважно на долонях і підшвах і були представлені вогнищами інфільтрації, а також лусочками, кірками, болючими тріщинами. Визначалася сухість шкіри. У 3 хворих процес мав поширений характер. Хворі, що отримували монотерапію кремом «Мометазон», відчували поліпшення вже на 3–5-й день лікування. На 11–12-й день у 57 % пацієнтів цієї групи спостерігалася клінічна ремісія, у 38 % – значне поліпшення. Хворим з поширеною екземою було призначено крем «Мометазон» у складі комплексної терапії. Через 3–4 дні після початку застосування препарату спостерігалася зменшення гіперемії, лущення, набряку, свербіжу. На 14–15-й день лікування у 92 % пацієнтів настало клінічне видужання.

Четверту групу становили хворі на інсектну алергію (n = 12, з них 8 чоловіків і 4 жінок). У пацієнтів, що мають підвищену чутливість до укусів комарів, виявлялася розгорнута алергійна місцева реакція у вигляді набряку, різкої гіперемії, утворення папульозних, уртикарних, везикулярних

елементів висипки на місці укусу. Вже через 1–2 дні застосування крему «Мометазон» пацієнти з цієї групи спостерігали зменшення набряку і гіперемії, їх уже майже не турбували суб'єктивні відчуття (печіння, свербіж). У хворих з більше вираженою алергійною місцевою реакцією клінічна ремісія наставала на 5–6-й день.

Висновки

Препарат «Мометазон» має швидкий терапевтичний ефект, високу швидкість метаболізму, а також зручний у використанні, оскільки наноситься лише 1 раз на добу. Це дає можливість уникнути передозування і зменшує вірогідність виникнення побічних виявів. Препарат має локальну дію, що забезпечується його особливою основою. Завдяки виключенню системної дії «Мометазон» можна наносити на будь-яку поверхню шкіри, навіть обличчя. Побічних реакцій, зокрема атрофії шкіри та фолікулітів, не спостерігається.

Лікарські форми крему та мазі розширюють можливості використання і дають змогу призначати ту чи іншу лікарську форму симптоматично залежно від виявів хвороби. Препарат завдяки його безпечності можна використовувати як у педіатричній, так і у геронтологічній практиці.

Таким чином, оптимальні співвідношення ефективності та безпечності, добрі терапевтичні результати, підтверджені клінічно, а також зручність у використанні – все це робить мометазону фураат перспективним для використання в дерматології.

Список літератури

1. Андрашко Ю.В., Галнікіна С.О. Сучасна концепція раціонального вибору топічного кортикостероїду // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 4.— С. 38–41.
2. Бартон Б., Яаквей Д., Смит С., Зигель М. Ингибирование цитокинового синтеза новым стероидом мометазона фураатом // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 3.— С. 43–45.
3. Данилов С.И., Пириятинская В.А. Топические глюкокортикостероиды нового поколения в наружной терапии дерматозов // Рос. мед. журн.— 2000.— Т. 8, № 6.— С. 257–261.
4. Зайков С.В. Атопичний дерматит у дітей // Дит. лікар.— 2010.— № 2 (4).— С. 1–8.
5. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Проблема вибору топічного кортикостероїду в аспекті безпечності застосування // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 3.— С. 61–63.
6. Кутасевич Я.Ф. Современные подходы к применению топических глюкокортикостероидов // Журн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 1.— С. 95–99.
7. Мачарадзе Д.М. Инсектная аллергия и особенности ее терапии / Д.М. Мачарадзе // Леч. врач.— № 4.— 2007.— С. 26–28.
8. Петрова Г.А. Наружная кортикостероидная терапия дерматозов.— Нижний Новгород: НГМА, 2000.— 135 с.
9. Радіонов В.Г., Бесполудін Є. Д. Медико-соціальні особливості захворюваності на алергодерматози серед дітей великого промислового регіону // Сучасні проблеми дерматовенерологічної і косметичної допомоги в умовах реформування охорони здоров'я.— Харків, 2009.— С. 180–182.
10. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для врачей / А.А. Кубанова, В.И. Кисина, Л.А. Блатун и др.— М.: Литтерра, 2005.— 882 с.
11. Самсонов В.А., Чистякова И.А. Новые препараты для лечения дерматозов // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 1.— С. 46–48.
12. Степаненко В.І, Коган Б.Г., Сологуб Л.В. та ін. Рациональність застосування топічних негалогенізованих кортикостероїдних препаратів у лікуванні алергодерматозів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 1.— С. 36–37.
13. Федоскова Т.Г. Аллергия к насекомым. Современные принципы диагностики и лечения / Т.Г. Федоскова // Русс. мед. журн.— Т. 15, № 2.— С. 65–73.
14. Шахтмейстер И.Я., Шимановский Н.Л. Проблемы совершенствования фармакотерапии воспалительных и алер-

- гических дерматозов с помощью наружных лекарственных средств глюкокортикоидной природы // Вестн. дерматол. и венерол.— 1998.— № 2.— С. 27—31.
15. Шмелькова Е.С. Современные аспекты этиопатогенеза и терапии атопического дерматита // Клин. иммунол., алергол., инфектол.— 2010.— № 1.— С. 56—58.
 16. Miller J.M., Munro D.D. Topical corticosteroids: clinalacal pharmacology and therapeutic use // Drugs.— 1980.— Vol. 14.— P. 119—134.
 17. Wacha F., Bosserhoff A., Kurzidum U. et al. Effects of mometasone furoate on human keratinocytes and fibroblasts in vitro // Skin. Pharmacol. Appl. Skin Physiol.— 1998.— Vol. 11.— P. 43—51.
 18. Vernon H.J., Lane A.T., Weston W. Comparison of mometasone furoate 0.1 % cream and hydrocortisone 1.0 % cream in the treatment of childhood atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol.— 1991.— Vol. 24.— P. 603—607.
 19. Rafanelli A., Rafanelli S., Stanganelli I. et al. Mometasone furoate in the treatment of atopic dermatitis in children // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 1993.— Vol. 2 (3).— P. 225—230.

В.Г. Радионов, Т.И. Шварёва, Е.Д. Бесполудин

Опыт применения мометазона фууроата при аллергических заболеваниях кожи

Клиническое исследование, включившее 57 больных в возрасте от 11 до 65 лет, среди которых было 30 пациентов женского пола и 27 мужского, подтвердило терапевтическую эффективность препарата «Мометазон». Отмечен выраженный лечебный эффект, отсутствие побочного и системного действий, а также возможность применения у детей.

V.G. Radionov, T.I. Shvariova, E.D. Bespoludin

An experience of use mometazon furoat in the allergic skin diseases

Clinical study, included 57 patients from 11 to 65 years old (30 women and 27 men) confirmed therapeutic efficacy of *Mometazon*. High efficacy, absence of side and systemic effects and possibility use in children were proved. □



Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Новые подходы к наружной терапии хронической экземы

Ключевые слова

Хроническая экзема, наружная терапия, «Дермалекс», эффективность.

Одной из наиболее частых проблем, которая приводит пациента на прием к дерматологу, являются заболевания с аллергическим (иммунным) компонентом в патогенезе (экзема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит). Проблема аллергодерматозов тесно связана с поливалентной сенсибилизацией населения, широким внедрением полимерных материалов на производстве, в быту, неблагоприятным экологической ситуации и является одной из актуальных в современной медицине [1, 13]. В последнее время распространенность этих дерматозов резко возросла как у взрослых, так и у детей [3, 20].

Одним из наиболее распространенных аллергодерматозов являются экзема и аллергический контактный дерматит, составляющие 15–40 % кожных заболеваний [3, 17]. Термины «экзема» и «дерматит» часто используют как синонимы, в целом «экзема» более широко применяют в Европе, «дерматит» – в США. Сегодня экземой и аллергическим контактным дерматитом страдают примерно от 1 до 5 % взрослых жителей Земли, однако в некоторых странах, например в США, распространенность экземы достигает 10 % [16]. Медицинская и социальная значимость проблемы усиливается в связи с ежегодным увеличением количества больных с временной утратой трудоспособности, неблагоприятным влиянием на психоэмоциональное и физическое состояние больных и в значительной мере связана с недостаточной изученностью патогенеза и эффективностью терапии [12, 17].

Экзема – хроническое рецидивирующее заболевание с островоспалительными симптомами, обусловленными серозным воспалением эпидер-

миса и дермы. Экзема возникает на фоне наследственной предрасположенности и сложных функциональных нарушений со стороны различных органов и систем организма. Основными причинами экземы являются повышенная чувствительность кожи к экзогенным или эндогенным раздражителям, развитие сенсибилизации к антигенам (химическим, физическим, пищевым, инфекционным), нарушения иммунной и нейрогуморальной деятельности организма, метаболические расстройства, функциональная недостаточность кожи человека [1, 4, 12, 24].

Важное значение для нормальной жизнедеятельности клеток кожи имеет электролитный обмен, при этом электролиты находятся в клетках и межклеточном пространстве. Активный транспорт ионов Na^+ и K^+ имеет исключительно физиологическое значение, так как градиент этих ионов регулирует объем клетки, обеспечивает электрическую возбудимость нервных и мышечных волокон, служит движущей силой для транспорта сахаров и аминокислот. При альтерационных процессах в коже содержание воды и натрия увеличивается, а количество калия, которого много в дерме, уменьшается. Он выходит за пределы клеток и быстро диффундирует из межклеточного пространства, что ведет к повышению концентрации калия в крови [11, 13].

Проблема рациональной терапии хронических дерматозов является актуальной в современной клинической дерматологии и обусловлена увеличением количества больных тяжелыми, резистентными к лечению формами заболеваний, частым развитием вторичных инфекционных осложнений, отсутствием эффективных методов, приводящих к полному излечению [5, 8, 15, 22].

Как правило, дерматологическая патология не влияет на продолжительность жизни, однако оказывает существенное негативное влияние на ее качество. Несмотря на доступность широкого арсенала препаратов, подавляющее большинство пациентов не довольны результатами лечения. Кожные заболевания формируют чувство собственной неполноценности, при этом более чем у 5 % больных отмечаются депрессия и суицидальные идеи [20].

Комплексная терапия аллергодерматозов направлена на устранение патогенетических механизмов, обуславливающих формирование клинических симптомов болезни (рациональная диетотерапия, гипосенсибилизирующие, антигистаминные препараты). Наружная терапия была и остается обязательной и важнейшей составной частью комплексного лечения больных дерматозами, проводится с учетом стадии заболевания, степени выраженности клинических проявлений и локализации очагов [6, 14]. Большинство пациентов, обращающихся за медицинской помощью на поликлиническом этапе, имеют заболевания кожи легкой и средней степени тяжести, их терапия может быть ограничена применением топических средств и методов.

Сегодня лидирующее место в лечении большинства острых и хронических дерматозов занимают топические глюкокортикостероиды, их внедрение в пятидесятые годы прошлого столетия в клиническую практику оказалось переломным в наружной терапии дерматозов. Большинство дерматовенерологов считают эти препараты наиболее востребованными в связи с тем, что им не существует терапевтической альтернативы по скорости наступления и активности противовоспалительного действия. Использование топических глюкокортикостероидов приводит к быстрому регрессу высыпаний, однако в случаях, когда не соблюдается режим терапии (возраст, кратность нанесения, применение препарата в неадекватном количестве, длительность терапии, использование средств лечебной косметики) возможны рецидивы дерматозов, осложнения [5, 9, 18]. Несмотря на то, что в последние годы все чаще назначаются топические глюкокортикостероиды последнего поколения (гидрокортизона 17-бутират, мометазона фуруат, метилпреднизолона ацепонат), «гормонофобии» существуют и связаны прежде всего с возникновением побочных эффектов от применения фторированных топических стероидов II и III поколений. Нельзя забывать о противопоказаниях для ее проведения, а также о том, что в редких случаях (6 %) причиной отсутствия эффекта от проводимой терапии может быть аллергия к топическим стерои-

дам, проявляющаяся в виде аллергического контактного дерматита [4, 13]. Кроме того, в клинической практике, особенно среди детей, встречаются больные, которые не могут лечиться топическими гормональными средствами либо нуждаются в ограничении применения таких препаратов. При нерациональном использовании топические кортикостероиды истончают эпидермис, делают его более подверженным травмам, может нарушаться барьерная функция кожи.

Результаты исследований, выполненных в последние годы, убедительно доказывают, что в патогенезе контактного дерматита, экземы и ряда других дерматозов повреждения эпидермального барьера играют значительную роль наряду с иммунными механизмами [3, 10, 21]. Механизм регуляции гомеостаза кожного барьера до конца не изучен. Предполагают, что ионные сигналы, такие как кальциевые или калиевые потоки, играют в этих процессах важную роль. В норме кальций в высокой концентрации локализуется в зернистом слое, в противоположность этому калия больше всего в шиповатом слое. Ключевую роль в различных биологических процессах (поддержание целостности и проницаемости цитоплазматических мембран, запуск процессов пролиферации и дифференцировки клеток, активация синтеза простагландинов, а также стимуляция синтеза липидов) играет ионизированный Ca (Ca^{2+}). Одна из главных биохимических реакций в организме — фосфорилирование — катализируется киназами, для нормальной активности которых необходим Mg^{2+} , являющийся внутриклеточным катионом. При кожных заболеваниях, сопровождающихся нарушением барьерной функции (атопический дерматит, экзема, псориаз) ионный профиль кожи изменяется. Механическое повреждение кожи может привести к утечке Ca^{2+} из клеток и спровоцировать стрессорную реакцию. Таким образом, Ca^{2+} и другие ионы могут играть роль вторичных мессенджеров, сигнализирующих об изменениях, происходящих в коже [21].

Эпидермис пациентов, страдающих хроническими дерматозами с нарушениями кератинизации (ихтиоз, фолликулярный дискератоз Дарье, болезнь Девержи, псориаз, атопический дерматит, себорейный дерматит, кератодермия и ксероз), отличается уменьшением продукции поверхностных липидов, нарушениями в системе липиды — вода — корнеоцит, что приводит к чрезмерной трансэпидермальной потере воды и нарушению защитно-барьерных свойств кожи и проявляется сухостью, возникновением микро- и макротрещин, чувством стягивания кожи и зуда [7, 10]. Сухость кожи у больных хронической

экземой, контактным дерматитом прежде всего связана с резким повышением трансэпидермальной потери воды вследствие механического или химического повреждения верхних слоев эпидермиса. Кроме этого, под действием химических агентов разрушается липидная прослойка. Увеличение уровня pH на поверхности кожи (до 6,5) отрицательно влияет на воспроизводство липидов. Нарушение отражательной способности рогового слоя у больных хронической экземой, выявленное методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, вероятно, связано с нарушением липидных структур и частичной потерей воды из верхних слоев эпидермиса [9]. В связи с этим достижение полноценной биоревитализации кожи является основной задачей рационального наружного лечения больных хроническими дерматозами.

В последние 5–10 лет значительно расширился арсенал наружных средств, что позволяет дерматологу подобрать оптимальную для каждого пациента программу лечебно-восстановительного и базисного контроля за состоянием кожного процесса с учетом эффективности, безопасности, удобства в применении, а также фармакоэкономических аспектов. Альтернативой глюкокортикостероидной наружной терапии при хронических дерматозах является применение мазей и кремов, в состав которых входят индифферентные, редуцирующие и противовоспалительные компоненты нестероидной природы.

В 2009 г. сертификационный орган TUV Rheinland одобрил новую методику терапии иммуноассоциированных заболеваний кожи, основанную на биофизическом воздействии [23]. На базе этой методики была создана линия кремов «Дермалекс/Dermalex», оказывающих первичное биофизическое воздействие, которое обеспечивает: а) увлажняющий эффект; б) создание отрицательного электрического потенциала кожи; в) ионную среду, стимулирующую процессы репарации кожного барьера; г) создание слоя, который защищает кожу от потери влаги и повреждений бактериальными токсинами и антигенами.

В состав крема «Дермалекс/Dermalex» входит комплекс модифицированных алюмосиликатов и щелочноземельных минералов (магния хлорид, хлорид кальция), в сочетании с растительными керамидами, идентичными керамидам кожи. На украинском рынке представлены две формы «Дермалекса». «Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema» адаптирован для пациентов с атопической экземой и дерматитом, применяется у пациентов с 2-месячного возраста. «Дермалекс/Dermalex Contact Eczema» содержит в

2 раза больше магния, применяется у пациентов с 6-летнего возраста при процессах, сопровождающихся гипепролиферацией, в частности при контактных экземах и дерматитах.

Активация собственных процессов репарации кожного барьера и устранение клинических проявлений (зуд, эритема, инфильтрация, папулы) осуществляется при применении кремов «Дермалекс/Dermalex» посредством нескольких механизмов. Алюмосиликаты путем ионного обмена и генерации свободных электронов создают на поверхности кожи отрицательный электрический заряд (Negativ Electric Potencial — NEC). Воздействие NEC стимулирует активную регенерацию эпидермального барьера, усиливает выброс липидов ламеллярными тельцами клеток зернистого слоя и нейтрализует действие свободных радикалов. Отрицательный заряд также обеспечивает доставку Mg^{2+} и Ca^{2+} к клеткам нижних слоев эпидермиса. Ионы Mg^{2+} регулируют пролиферацию кератиноцитов и фибробластов, ингибируют презентацию антигена макрофагом, прерывая воспалительный каскад. Ионы Ca усиливают экзоцитоз ламеллярных гранул, стабилизируют мембраны тучных клеток, уменьшают гиперчувствительность нервных волокон и усиливают терминальную дифференциацию рогового слоя. Пассивное построение кожного барьера и, соответственно, предупреждение сухости, обострений, вторичного инфицирования, увлажнение и удержание воды в коже обеспечивают алюмосиликатный барьер (защита от повреждения полярными молекулами, подобными бактериальным ферментам, антигенам и катионам) и система керамидов (керамиды 1, 3, 6, холестерол, свободные жирные кислоты, фитосфингозин). Эффективность «Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema крема» при атопическом дерматите легкой и средней степени тяжести в течение 4 нед доказана многоцентровыми клиническими исследованиями [23]. Отмечено уменьшение выраженности симптомов в среднем на 71 % (согласно снижению значений индексов SCORAD, HECSI) [19]. Показана возможность использования «Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema крема» при экземе и дерматите легкой и средней степени тяжести в качестве монотерапии, при тяжелых формах — в сочетании с топическими кортикостероидами.

В связи с тем, что иммуноассоциативное воспаление и нарушения барьерной функции кожи происходят при всех алергодерматозах, целью работы явилось изучение клинической эффективности «Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema крема» у больных хронической экземой.

Материалы и методы

Под наблюдением в Харьковском городском кожно-венерологическом диспансере № 4 (клиническая база кафедры дерматовенерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования) с октября по декабрь 2011 г. находилось 22 пациента в возрасте 28–62 лет с диагнозом: экзема истинная хроническая (в стадии обострения). Больные предъявляли жалобы на кожные высыпания, зуд, ощущение стягивания, чувство жжения и сухость кожи. Процесс носил симметричный, полиморфный характер, локализовался преимущественно в области дистальных отделов верхних и нижних конечностей, в пределах патологического очага кожа была отечна, инфильтрирована, лихенифицирована, имела багрово-синюшную окраску с многочисленными трещинами, эскориациями, шелушением различной степени выраженности, серозными и геморрагическими корочками на поверхности. Длительность заболевания составляла от 10 месяцев до 6 лет. Легкая степень тяжести псориаза установлена у 8 пациентов, умеренная тяжесть дерматоза — у 14. Ранее больные неоднократно получали системную и наружную терапию с временным эффектом. Частота рецидивов в большинстве случаев составила 1–2 раза в год.

«Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema крем» рекомендовали больным хронической экземой 2 раза в день в качестве наружной монотерапии на фоне комплексного лечения (десенсибилизирующие, противовоспалительные, антигистаминные средства) в течение 1 месяца, но не менее 14 дней. Всем больным, находившимся под наблюдением, на основании клинико-морфологической картины определяли начальные цифры индекса EASI. Исходные значения индекса EASI у всех пациентов колебались в пределах от 4,5 до 26,7 балла (в среднем составили $(18,64 \pm 0,83)$ балла). Относительно невысокий уровень EASI обусловлен хроническим течением заболевания, отсутствием у всех обследуемых пациентов мокнущих и везикулярных, слабо выраженной отечностью и в большинстве случаев пассивной эритемой. Через 3–4 недели производился повторный подсчет индекса EASI и на основании полученных данных оценивали эффективность проводимой терапии. Лечебным эффектом считалось полное исчезновение или уменьшение индекса EASI на 50 % и больше.

Для анализа субъективного психосоциального состояния пациентов применяли методику оценки качества жизни с использованием опросника «Дерматологический индекс качества жизни» — адаптированной версии анкеты Dermatology Life Quality Index по Finlay (1994).

Перед началом исследования показатели качества жизни в обследуемой группе больных составляли от 11 до 21 балла, в среднем $(15,6 \pm 1,1)$ балла, что соответствовало средней и высокой степени влияния заболевания на качество жизни пациентов. Дополнительно учитывались данные о переносимости наружного лекарственного средства, больные также оценивали основные характеристики препарата (консистенцию, скорость впитывания, запах, окрашивающие свойства). Анкетирование пациентов производилось перед началом и на момент окончания исследования.

Результаты и обсуждение

Полученные нами результаты клинического изучения «Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema крема» в лечении больных хронической экземой свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости дерматокосметического средства, что подтверждают объективные (уменьшение индекса EASI в 3,2 раза) и субъективные данные (исчезновение зуда и сухости, уменьшение чувства стягивания кожи, повышение увлажненности и эластичности). Использование крема у пациентов с хронической экземой способствовало быстрому регрессу кожных высыпаний. Так, у больных на 4–6-й день лечения уменьшался зуд с последующим прекращением в среднем на 10–14-й день. Выраженность воспаления в очагах уменьшалась с 5–7-го дня, эпителизация трещин, микроэрозий происходила на 6–8-й дни лечения. Индекс EASI через 1 месяц терапии составил $(6,11 \pm 0,45)$ балла, то есть снизился на 67,2 % относительно исходного показателя. К концу лечения клиническое выздоровление (полное разрешение патологических изменений на коже) наблюдалось у 5 больных экземой, значительное улучшение (исчезновение зуда и воспалительных явлений в очагах при сохранении легкой инфильтрации и шелушения) — у 14 пациентов, улучшение (сохранение слабого зуда, легкой эритемы, шелушения и инфильтрации) — у 3 больных. Показатель качества жизни уменьшался на 64,7 % и составил в среднем $(5,5 \pm 0,8)$ балла, что указывало на высокую позитивную степень влияния проводимой терапии на качество жизни пациентов.

Отмечена хорошая переносимость препарата, при объективном осмотре в динамике не выявлены какие-либо патологические изменения, больные не отмечали побочных реакций. При субъективной оценке основных характеристик 95,5 % пациентов определяли консистенцию препарата как легкую, 90,9 % указали на быструю впитываемость средства, 95,5 % пациентов отметили пол-

ное отсутствие запаха и окрашивающих свойств препарата. Все больные также указали на хорошую переносимость, среди положительных качеств «Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema крема» — отсутствие какого-либо запаха, равномерное распределение по поверхности кожи. Необходимо подчеркнуть, что мнения пациентов и врачей относительно клинической эффективности и переносимости «Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema крема» в ходе исследования практически совпали — констатированы достаточно высокая эффективность и хорошая переносимость.

Таким образом, наш опыт использования «Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema крема» при хронической экземе легкой и средней степени тяжести подтверждает его высокую клиническую эффективность в лечении иммуноассоциативного дерматоза (клиническое выздоровление — 22,7 %, значительное улучшение — 63,6 %, улучшение — 13,7 %) и хорошую переносимость препарата всеми больными. Для длительной негормональной наружной терапии обосновано использование лечебных косметических средств на основе керамидов, идентичных

кожным керамидам, модифицированных алюмосиликатов, комплекса щелочноземельных металлов, что позволяет повысить эффективность терапии при хронических воспалительных дерматозах. «Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema крем» хорошо переносят больные, во время лечения препаратом побочные эффекты не выявлены. При нанесении на кожу быстро впитывается, не оставляя жирного блеска, не загрязняет одежду. «Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema крем» показан при хронической экземе, аллергических дерматитах любой локализации (лицо, туловище, конечности) у детей и взрослых, снижает потребность в наружных кортикостероидах, может использоваться самостоятельно или в этапном лечении дерматозов. Рекомендуемая продолжительность применения при хронической экземе — 14–28 дней.

Выводы

«Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema крем» может использоваться в виде монотерапии хронической экземы легкой и средней степени тяжести в амбулаторных условиях.

Список литературы

1. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии / Под ред. А.А. Кубановой.— М.: Эзотар-Мед, 2003.— 1248 с.
2. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений // Рос. мед. журнал.— 2004.— Т. 12, № 18.— С. 1082–1084.
3. Волкославская В.Н., Гутнев А.Л. Состояние заболеваемости патологией кожи и инфекциями, передающимися половым путем, населения Украины за последнее десятилетие // Клин. иммунол., алергол., инфектол.— 2012.— № 1.— С. 19–22.
4. Загер К. Современные методы лечения больных экземой и другими алергодерматозами // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 3.— С. 32–39.
5. Ищейкин К.Е. Застосування мазі Тримістин-Дарниця у комплексному лікуванні при алергодерматозах // Мистецтво лікування.— 2007.— № 5.— С. 30.
6. Кениксфест Ю.В., Кохан М.М. Современный подход к наружной терапии и реабилитации кожи пациентов, больных атопическим дерматитом // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 1.— С. 59–62.
7. Короткий Н.Г., Гамаюнов Б.Н. Причины сухости кожи и лечебно-косметический уход за ней // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 4.— С. 98–101.
8. Корсунская И.М., Жаворонкова Е.В., Дворянюкова Е.В. и др. Реабилитация кожи у пациентов с хроническими дерматозами // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 4.— С. 70–72.
9. Корсунская И.М., Лукашова Н.А., Невозинская З.А., Агафонова Е.Е. Результаты исследования эффективности негалогенизированных кортикостероидов в терапии хронической экземы // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 4.— С. 101–105.
10. Монахов К.Н., Хобейш М.М., Соколовский Е.В. Современные аспекты наружной терапии псориаза // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 2.— С. 47–50.
11. Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология.— М.: Медлит, 2006.— С. 752.
12. Потекаев Н.С. Экзема: ремарки к современным представлениям // Клин. дерматол. и венерол.— 2009.— № 1.— С. 67–73.
13. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических болезней: Руководство для врачей в 2 томах.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.— Т. 2.— 888 с.
14. Свирид С.Г. Зовнішня терапія хворих на екзему: стан проблеми та можливий напрям її вирішення // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 3.— С. 43–45.
15. Юсупова Л.А., Хафизьянова Р.Х. Лечение больных экземой // Рос. журн. кожных и венер. болезней.— 2005.— № 6.— С. 20–23.
16. Bikowski J.B. Hand eczema: diagnosis and management // Cutis.— 2008.— Vol. 82 (suppl. 4).— P. 9–15.
17. Bissonette R., Diepgen T., Elsner P. et al. Redefining treatment options in chronic hand eczema (CHE) // EADV.— 2010.— Vol. 24 (suppl. 3).— P. 1–20.
18. Buchanan P., Courtenay M. Topical treatments for managing patients with eczema // Nurs. Stand.— 2007.— Vol. 21, N 41.— P. 45–50.
19. Burasi J., Hauptman D., Nagy K. Открытое многоцентровое клиническое исследование эффективности крема Дермалекс/ Dermalax Atopic Eczema (Atopifin) у детей, страдающих от атопического дерматита // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 2 (41).— С. 45–51.
19. Diepgen T.L. Chronic hand eczema: epidemiology and therapeutic evidence // Hautarzt.— 2008.— Vol. 59, N 9.— P. 686–689.
20. Enda M.D. Skin barrier function as a self-organization system // Review Forma.— 2000.— Vol. 15, N 3.— P. 227–232.

21. Lawton S. Assessing and treating adult patients with eczema // Nurs Stand.— 2009.— Vol. 23, N 43.— P. 49–56.
22. Promising multi-center clinical observation of new treatment for mild to moderate contact eczema, using a new Medical Device product — Exmafin (Dermalex) — based on active and passive barrier mechanism; Budapest-Gyor, Hungary, Jan-Dec 2009, Moklos Kleszky, Zsuzsanna Kiss.
23. Robertson L. New and existing therapeutic options for hand eczema // Skin Therapy.— 2009 — Vol. 14, N 3.— P. 1–5.

Л.А. Болотна

Нові підходи до зовнішньої терапії хронічної екземи

Представлено результати застосування нового дерматокосметичного засобу «Дермалекс/Dermalex Atopic Eczema крем», що виявляє первинну біофізичну дію на шкіру при екземі. Показано високу ефективність та добру переносимість крему в комплексному лікуванні хворих на хронічну екзему легкого і середнього ступеня тяжкості.

L.A. Bolotnaya

New approaches to external therapy of the chronic eczema

Results of application of a new dermatocosmetical method *Dermalex Atopic eczema cream*, rendering primary biophysical influence on the skin in eczema is presented. High efficiency and good tolerance of this cream in the complex treatment of patients with chronic eczema of light moderate stages of disease severity is shown. □



И.В. Кулешов, В.Н. Лин,
Н.Н. Цабак, А.М. Кириуцов

Криворожский кожно-венерологический диспансер

О случае развития эритематозной пузырчатки у больного раком кожи

Ключевые слова

Эритематозная пузырьчатка, рак кожи, диагностика.

В 1893 году Дарье открыл новую главу в дерматологии о паранеоплазиях кожи (ПК), описав *Acanthosis nigrycans* во взаимосвязи с карциномой желудка. [1]

Кожа — самая частая локализация паранеопластических процессов. Наиболее полно осуществляя связь организма с внешней и внутренней средой, кожа естественно четко реагирует на различные состояния, в том числе и на такой, по сути, системный с самого начала процесс, как опухолевый. Как справедливо отметил Privat (1974), учение о ПК является одной из наиболее актуальных проблем современной клинической дерматологии [2].

Описано более 70 заболеваний кожи и ее придатков, выявленных у онкологических больных.

ПК могут быть задолго до клинических проявлений опухолевого процесса или протекать одновременно с ним [2].

Злокачественные опухоли изменяют физиологические процессы в организме и приводят к накоплению в нем обычно несинтезируемых биологически активных веществ и опухолевых антигенов, стимулирующих не только прогрессирование злокачественного процесса, но и возникновение новых клинических симптомов. Имунные сдвиги в организме появляются уже на стадии злокачественных трансформаций. При определенной генетической предрасположенности они уже в этот период способны к паранеопластическим проявлениям [2].

ПК подразделяют на облигатные (сочетающиеся с раком в 50—100% случаев) и факультативные (от 1—2 до 5—50%) [3].

К факультативным ПК следует прежде всего отнести буллезные дерматозы [4].

Так, у 12 % больных вульгарной пузырьчаткой обнаруживают различную онкопатологию [4, 5].

Описаны случаи развития эритематозной пузырьчатки у больных раком легкого, молочной железы, печени [2, 6].

Приводим наше наблюдение.

Больной Ш., 1938 года рождения, принят в кожно-венерологический диспансер 07.02.2012 г. по направлению онкодиспансера.

Болен с апреля 2011 года, когда на спинке носа появилась корочка. В мае на передней поверхности груди, межлопаточной области появились очаги шелушения. Лечился самостоятельно, без эффекта.

В конце января 2012 года обратился к хирургу, который направил больного в онкодиспансер.

При обследовании установлен спиноцеллюлярный рак кожи спинки носа.



Рисунок. Эритематозная пузырьчатка

Локальний статус: при огляді більшого Ш. 07.02.2012 г. на спинці носа в середній третині об'явлена язвочка діаметром до 1,0 см з щільними подритими краями і гранулами на дні. На передній поверхності груди (рисунок), міжлопаточної області бляшки з четкими краями неправильних очертаній, покриті щільно сидячими жирними чешуйко-корками серовато-бурого кольору. При зняті корок об'являється блискуча ерозивна поверхня. На зворотній стороні чешуек — шишки (симптом «оторваного дамського каблука»). Симптом Нікольського позитивний. Клетки Тцанка не об'явлені. КСР, РИФ — отрицательні.

Діагноз: спиноцелюлярний рак шкіри спинки носа.

Еритематозна бульбчатка (синдром Синера — Ашера).

Більшого Ш. направлено в онкодиспансер для проведення променевої терапії раку шкіри.

Після закінчення променевої терапії призначено явку в шкіро-венерологічний диспансер для стаціонарного лікування еритематозної бульбчатки.

Висновки

У більшого раком шкіри розвилася еритематозна бульбчатка. Цей випадок, на наш погляд, представляє клінічний інтерес і дозволяє зробити висновок про необхідності достатньої онкологічної настороженості лікаря при веденні хворих з еритематозною бульбчаткою.

Список літератури

1. Дуденко Л.И., Прядкин В.А., Винниченко В.П. О паранеопластических дерматозах // Вестн. дерматол. и венерол.— 1988.— № 2.— С. 52.
2. Дедкова Е.М., Рабен А.С. Паранеопластические заболевания.— М.: Медицина, 1977.— С. 20—67.
3. Шелюженко А.А., Браиловский А.Я. Кожные болезни у лиц пожилого возраста.— К.: Здоров'я, 1982.— С. 178—181.
4. Пантелева Н.А. Паранеопластические буллезные дерматозы // Вестн. дерматол. и венерол. — 1990.— № 2.— С. 50—52.
5. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л. Иванова.— М.: Медицина, 1977.— С. 92—95.
6. Торсуев Н.А., Шеклаков Н.Д., Романенко В.Н. Буллезные дерматозы.— М.: Медицина, 1979.— С. 43.

І.В. Кулешов, В.М. Лін, Н.Н. Цабак, О.М. Кіріуцов

Про випадок розвитку еритематозної бульбчатки у хворого на рак шкіри

У хворого на рак шкіри описано випадок розвитку еритематозної бульбчатки, що становить клінічний інтерес і дає змогу зробити висновок про належну пильність лікаря щодо онкологічної патології у таких пацієнтів.

I.V. Kyleshov, V.N. Lin, N.N. Tzabak, A.M. Kiriytsov

Case of pemphigus erythematosus in patient with skin cancer

A case of pemphigus erythematosus in patient with skin cancer described. This case is clinically interesting and gives possibility to make a conclusion about attention of doctor on such pathology in patients.



С.В. Дмитренко¹, В.І. Степаненко²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

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

Роль порушень клітинного циклу кератиноцитів у патогенезі іхтіозу та під час терапії ретиноїдами

Ключові слова

Іхтіоз, кератиноцити, ретиноїди, клітинний цикл.

Іхтіоз лишається одним із тих дерматологічних захворювань, що супроводжуються гіперкератинізацією і зумовлені генетичною схильністю організму [6, 11]. Багато дослідників зараховують іхтіоз до гетерогенної групи захворювань, що мають специфічні молекулярні дефекти, в деяких випадках встановлені (недостатність арилсульфатази, трансглутамінази), а в більшості випадків досліджувані [13, 30]. Хоча загальноприйнятою є думка про головну роль у патогенезі іхтіозу саме дефекту кератинізації.

Схематично патогенез іхтіозу на сьогодні можна сформулювати таким чином [28]: захворювання є кінцевою ланкою гетерогенних генетичних порушень епідермальних білків, що викликає порушення процесу ороговіння. Незважаючи на гетерогенність порушень в епідермісі, формується стереотипна картина ураження з явищами акантозу, гіперкератозу і позаклітинного порушення бар'єрної функції шкіри.

У нормі [3] кератиноцити забезпечують захист, бар'єрну функцію шкіри, контролюють втрату води, перешкоджають проникненню інфекційних агентів та агресивних хімічних агентів. Їх термінальна диференціація та відшарування забезпечує нормальний гомеостаз шкіри і в разі порушення цього процесу — як при іхтіозі — виникає загальний дисбаланс у функціонуванні і шкіри, і всього організму.

Це, зокрема, підтверджується даними патогістологічних досліджень, які класично виявляють [11, 12] гіперкератоз, із потоншенням зернистого шару та поширенням процесу на епітеліальні фолікули з утворенням кератинових пробок та на

сальні залози. Ростковий шар епідермісу теж зменшений, епідермоцити є неоднорідними з дегенеративними змінами. В дермі виявляють периваскулярні інфільтрати з ліпоїдних клітин і тканинних базофілів. При тяжких генералізованих формах іхтіозу спостерігаються також вакуолізація ядер шипуватого шару, пікноз ядер, дискератоз із порушенням зв'язку між окремими клітинами та відторгненням цієї частини епідермісу разом з роговим шаром у вигляді пластів. Базальний шар без деструкції і не відшаровується.

Певні види захворювання мають свої патогістологічні особливості, зумовлені специфічністю порушення процесу кератинізації в окремому випадку [7]. Так, для ламелярного іхтіозу характерною є недостатність трансглутамінази кератиноцитів і проліферативний гіперкератоз із гіперплазією базального шару епідермісу та прискореним рухом кератиноцитів від базального шару до поверхні шкіри. Для X-зчепленого та вульгарного іхтіозу характерний ретенційний гіперкератоз — ущільнення зв'язку між клітинами, затримка відторгнення рогових лусок і збільшення втрати води через шкірний бар'єр. Саме для X-зчепленого іхтіозу характерна недостатність стеролсульфатази [21], тоді як при епідермолітичному іхтіозі гіперкератоз має акантолітичний характер з вакуолізацією верхніх шарів епідермісу та ороговінням.

Найпоширеніший вульгарний іхтіоз (*Ichthyosis vulgaris*), що становить 80—95 % випадків усіх форм іхтіозів, супроводжується порушенням кератинізації, хоча однозначного погляду на етіологію і патогенез цієї форми захворювання не іс-

нує [28]. Одна група дослідників вважає основним фактором розвитку цього виду іхтіозу порушення транскрипції білків кератиноцитів, зокрема профіларгіну — основного білка кератогліанових гранул, що зв'язують кератинові ферменти [30]. Інші дотримуються думки, що суттєву роль відіграють такі білки, як інфолюкрин, цитокаератин 1 та 10 [27].

Але всі дослідники погоджуються, що ключовим моментом патогенезу іхтіозу є порушення клітинного циклу, зокрема термінального диференціювання кератиноцитів і ороговіння епідермісу, які є наслідком згаданих вище генетичних порушень — генів, що кодують різні типи кератину, і протеїнів клітинної оболонки та ферментів кератинізації.

Суперечливим є погляд і на мітотичну активність кератиноцитів при вульгарному іхтіозі, одні дослідники вказують на знижену активність кератиноцитів при іхтіозі [22], інші [15] зафіксували показники, близькі до фізіологічної норми. Тобто питання показників клітинного циклу на сьогодні лишається відкритим. Також є поодинокі повідомлення про знижену мітотичну активність кератиноцитів при одночасному збільшенні сили адгезії корнеоцитів [22]. Р. Frost і співавтори (1966), використовуючи Н-тімідин, показали нормальну проліферацію епідермальних клітин, а гіперкератоз при іхтіозі розцінювали як затримку відторгнення роговим шаром унаслідок підвищення адгезивності [7].

Це є надзвичайно актуальним, адже сам процес гомеостазу шкіри, її нормальна кератинізація забезпечується п'ятьма основними цитологічними складовими: діленням клітин, їх міграцією, термінальним диференціюванням у корнеоцити з апоптозом і експоліацією корнеоцитів [14]. Ці процеси взаємопов'язані та регулюються на різному рівні і, відповідно, порушені при іхтіозі. Також цікавим є факт виявлення посиленої проліферації фібробластів на тлі іхтіозу, виявленої під час дослідження культури клітин [18]. Хоча інші дослідники встановили підвищення рівня апоптозу в культурі фібробластів, отриманих від хворих на іхтіоз, і що розцінили як один з процесів, який призводить до порушень кератинізації при захворюванні [29].

Клітини кератиноцитів є ефекторними в патогенезі іхтіозу, всі досліджені і виявлені біохімічні маркери та генетичні порушення реалізуються саме на рівні цих клітин, але можливо, що починають реалізовуватися на рівні фібробластів, враховуючи наведені вище факти. Питання про роль цих взаємодій і можливу регулювальну роль Т-клітинного імунітету лишається відкритим і потребує подальшого вивчення.

Поодинокі дослідження, присвячені імунорфологічним змінам, продемонстрували, що в разі застосування моноклональних антитіл до Кі-67 у пацієнтів з іхтіозом виявляється статистично вірогідне збільшення проліферативної активності клітин епідермісу удвічі вище, ніж у здорових осіб, що, на думку автора, свідчить про наявність проліферативного компонента в механізмі формування гіперкератозу при цьому гендерматозі [4]. Але також ці дослідники не виявили кореляції між рівнем проліферації і ступенем гіперкератозу та станом зернистого шару.

Тобто ступінь порушень клітинного циклу, окремих популяцій клітин епідермісу залишається невстановленим. А саме ці порушення є ключовою ланкою розвитку іхтіозу, оскільки генетичні фактори є лише одним з можливих чинників патології. На це, зокрема, вказує також можливість розвитку іхтіозу на тлі ендокринологічних порушень щитоподібної залози, надниркових залоз, нервових розладів, інтоксикації, коли пусковим механізмом є не генетичні фактори, але ключовим лишається процес кератинізації [25].

Регулятором апоптозу в шкірі є клітини — ефектори імунної системи, частіше Т-лімфоцити. У клітинному складі здорового епідермісу кератиноцити становлять понад 90 %, клітини Лангерганса — 2–5 %, а Т-клітини — менше ніж 1 %, які здебільшого належать до популяції CD8⁺ [6]. Загальновідомо, що при іхтіозі існує гуморальний та клітинний імунодефіцит, роль якого в патогенезі захворювання до кінця лишається нез'ясованою [9]. Адже взаємодія цитокінпродукуючих кератиноцитів і лімфоцитів за допомогою клітин Лангерганса забезпечує аферентну фазу імунної реакції (гуморальної чи клітинної) і бере участь у регуляції поділу клітин. Саме пошкодження цього механізму при іхтіозі лишається відкритим питанням і є перспективним напрямом медикаментозного впливу як потенційно новим у терапії.

Враховуючи неоднозначність поглядів на етіологію і патогенез іхтіозу, терапія при цьому захворюванні теж лишається не до кінця розробленим питанням, що суттєво впливає на розвиток ускладнень, погіршення якості життя. При іхтіозі, як хронічному дерматозі, надзвичайно важливим завданням лікування є контроль над запаленням, мінімізація ускладнень. Основний метод лікування — зовнішнє застосування препаратів, переважно з механізмом дії, що спрямований на нормалізацію рівня поверхневих ліпідів і коригування порушень у системі ліпідів — вода — кератоцит, з досягненням максимальної ревіталізації уражених елементів шкіри [2].

Практично єдиними ефективними препаратами для лікування іхтіозу на сьогодні є препа-

рати вітаміну А, ефективніші за тривалого застосування і в комбінації з препаратами цинку, що і знижує їхню токсичність [17]. Пропонувалась і комбінація кератиноїдів з опроміненням уражених ділянок шкіри, місцеве застосування глюкокортикоїдів, а також використання кератолітиків, ліпідних кремів, кальципотрієнів [1, 5, 9, 15].

Перспективним виявилось системне застосування ретиноїдів, найбільш ефективно при всіх типах іхтіозу [26]. Встановлено, що ароматичні ретиноїди ефективніші за 13-цис-ретиноеву кислоту, але доказова база цієї переваги незначна [25]. Відомо, що ретиноїди глибоко впливають на диференціацію епідермісу, глибокі механізми впливу цієї групи препаратів лишаються недослідженими. Виявлено, що за впливу ретиноїдів на здорову шкіру в експериментальних умовах збільшується проліферативна активність кератиноцитів, змінюється плідність їхніх ядер і вміст у цитоплазмі субфібрильних груп та глікозаміногліканів [4]. Цікавим є давно встановлений факт про підвищений рівень вітаміну А в

крові хворих на іхтіоз порівняно зі здоровими обстеженими, що ніяк не пояснює ефективності похідних вітаміну при захворюванні [10]. Так, при гострому промієлоцитарному лейкозі ця група препаратів викликає термінальне диференціювання пухлинних клітин, запускаючи їх апоптоз [2], для кератиноцитів такий механізм впливу при іхтіозі залишається нез'ясованим. Враховуючи потенційну ефективність та можливі побічні ефекти, вкрай актуальним є дослідження механізмів впливу цих препаратів на клітинний цикл кератиноцитів.

Також маловивченим залишається питання оцінки якості життя хворих на іхтіоз [20, 22], немає специфічних опитувальників, які б враховували специфічність цієї патології і варіанти різних схем терапії, хоча саме поліпшення якості життя пацієнтів є однією з найважливіших цілей лікування [5].

Розроблення раціональних схем терапії іхтіозу на основі комбінації препаратів вітаміну А та ефекторами апоптозу кератиноцитів є перспективним і потребує відповідних досліджень.

Список літератури

1. Александрова А.К. Клинико-морфологические особенности вульгарного икhtiоза при комплексной терапии ретинола пальмитатом и цинка сульфатом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2007.— 16 с.
2. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии / Под ред. член-корр. РАМН А.А. Кубановой.— М.: Эготар-Мед, 2003.— С. 1248.
3. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений // Рос. мед. журнал.— 2004.— Т. 12, № 18.— С. 1082—1084.
4. Жучков С.А. Состояние кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса при аппликации 13-цис-ретиноевой кислоты (иммуногистохимический анализ) // Морфология.— 2007.— Т. 132, № 4.— С. 68—72.
5. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой.— М.: ДЭКС-Пресс, 2007.— С. 67.
6. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л. Иванова.— М.: Медицина, 2007.— С. 100—105.
7. Куклин В.Т. Икhtiоз (клинико-генеалогические, морфологические, дерматоглифические, функциональные исследования, лечение и реабилитация больных): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 1987.— С. 3—27.
8. Мяделец О.Д., Адашкевич В.П. Морфофункциональная дерматология.— М.: Медлит, 2006.— С. 752.
9. Патаридзе И.Ф. Комбинированная терапия вульгарного икhtiоза с применением ПУВА-терапии и авита: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1988.— С. 5—37.
10. Потоцкий И.И. Икhtiоз — К.: Здоров'я, 1981.— 91 с.
11. Суворова К.Н., Антоньев А.А., Гребенников В.А. Генетически обусловленная патология кожи.— Ростов-на-Дону, 1990.— 478 с.
12. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: Атлас-справочник / Пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл.— Практика, 1999.— С. 96—111.
13. Akiyama M. Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses // Nagoya J. Med. Sci.— 2011.— Vol. 73 (3—4).— P. 79—90.
14. Anton-Lamprecht I. Wraslmetura identification of basic abnormalities as clues to genetic disorders of the epidermis // J. Invest Dermatol.— 1994.— Vol. 103, N 5.— P. 68—75.
15. Bellew S., Del Rosso J.Q. Overcoming the Barrier Treatment of Ichthyosis: A Combination-therapy Approach // J. Clin. Aesthet. Dermatol.— 2010.— Vol. 3 (7).— P. 49—53.
16. Compton J.G., DiGiovanna J.J., Johnston K.A. et al. Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome // Exp. Dermatol.— 2002.— Vol. 1, N 6.— P. 518—526.
17. Deters A., Schnetz E., Schmidt M., Hensel A. Effects of zinc histidine and zinc sulfate on natural human keratinocytes // Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.— 2003.— Vol. 10, N 1.— P. 19—25.
18. DiGiovanna J.J., Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management // Am. J. Clin. Dermatol.— 2003.— Vol. 4, N 2.— P. 81—95.
19. Genemo A., Lindholm C., Lindberg M. et al. Quality of life in adults with congenital ichthyosis // J. Adv. Nurs.— 2003.— Vol. 44 (4).— P. 412—419.
20. Genemo A., Sjuden P.O., Johansson E. et al. Health-related quality of life among patients with ichthyosis // Eur. J. Dermatol.— 2004.— Vol. 14 (1).— P. 61—66.
21. Gruber R., Elias P.M., Crumrine D. et al. Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function // Am. J. Pathol.— 2011.— Vol. 178 (5).— P. 2252—2263.
22. Hoffjan S., Stemmler S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis // Br. J. Dermatol.— 2007.— Sep. 157 (3).— P. 441—449.
23. Ishida-Yamamoto A., Takahashi H., Iiuka H. Immunoelectron microscopy links molecules and morphology in the studies of keratinization // Eur. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 10, N 6.— P. 429—435.

24. Lee H.K., Nam G.W., Kim S.H., Lee S.H. Phytocomponents of triterpenoids, oleanolic acid and ursolic acid, regulated differently the processing of epidermal keratinocytes via PPAR-alpha pathway // *Exp. Dermatol.*— 2006.— Vol. 15 (1).— P. 66–73.
25. Milstone L.M., Rizzo W.B., Pickford J.R. Meeting report from *Frontiers in Ichthyosis // Research. J. Invest Dermatol.*— 2011.— Feb. 131 (2).— P. 279–282.
26. Nassif P.W., Nakandakari S., Fogagnolo L. et al. Epidermolytic hyperkeratosis: a follow-up of 23 years of use of systemic retinoids // *An. Bras. Dermatol.*— 2011.— Vol. 86 (4 suppl. 1).— S. 72–75.
27. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., McLean W.H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease // *J. Cell. Sci.*— 2009.— Vol. 122 (Pt 9).— P. 1285–1294.
28. Schmuth M., Gruber R., Elias P.M., Williams M.L. Ichthyosis update: towards a function-driven model of pathogenesis of the disorders of cornification and the role of corneocyte proteins in these disorders // *Adv. Dermatol.*— 2007.— Vol. 23.— P. 231–256.
29. Tavian D., Colombo R. Fibroblast apoptosis in a patient affected by lamellar ichthyosis // *J. Cutan Pathol.*— 2009.— Apr. 36 (4).— P. 417–424.
30. Winge M.C., Hoppe T., Berne B. et al. Filaggrin genotype determines functional and molecular alterations in skin of patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris // *PLoS One.*— 2011.— Vol. 6 (12).— P. 282–204.

С.В. Дмитренко, В.И. Степаненко

Роль нарушений клеточного цикла кератиноцитов в патогенезе ихтиоза и при лечении ретиноидами

В статье представлен обзор литературы о роли нарушения клеточного цикла кератиноцитов в патогенезе ихтиоза. Обсуждается значение нарушений процессов кератинизации при развитии ихтиоза. Рассмотрены патогенетические механизмы влияния ретиноидов на результаты терапии ихтиоза.

S.V. Dmitrenko, V.I. Stepanenko

Role of disorders of the cellular cycle of keratinocytes in the pathogenesis of ichthyosis and in the treatment of retinoids

Literature review on the role of the cell cycle of keratinocytes disorders is presented in the article. The modern views variability about disorders of keratinisation in development of ichthyosis considered. Pathogenic mechanisms of retinoids in the treatment of ichthyosis discussed.



О.А. Притуло¹, А.В. Горбенко²

¹ Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, Симферополь

² ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина», Киев

Эмоленты и медицинские технологии коррекции синдрома сухой кожи в дерматологической и косметологической практике

Ключевые слова

Синдром сухой кожи, ксероз, эмоленты, дерма-мембранная структура, «Физиогель».

Синдром сухой кожи (ксероз) — достаточно распространенное состояние, которое может наблюдаться как у пациентов дерматологического профиля, так и у людей, считающих себя здоровыми и в целом не предъявляющих жалоб на какие-либо поражения кожи и ее придатков. Именно поэтому такое состояние может значительный период времени не диагностироваться и тем более не корректироваться, оставаясь вне поля зрения специалистов. И даже если пациенты самостоятельно используют с целью устранения ксероза какие-либо средства для ухода, это не является гарантией того, что они подобраны или применяются правильно, а следовательно, что они будут в достаточной степени эффективны.

Большая часть случаев синдрома сухой кожи требует назначения эмолентов — большой и разнородной категории средств косметики, которая за счет различных механизмов уменьшает трансэпидермальную потерю воды (ТЭПВ) путем либо создания на поверхности эпидермиса специальной микропленки, либо восстановления водного, липидного или водно-липидного баланса кожи за счет соответственного замещения липо-, гидро- или амфифильных компонентов липидных пластов и натурального увлажняющего фактора эпидермиса, либо восстановления элементов дермы.

В процессе эволюции кожа всегда выполняла гомеостатическую функцию, то есть обеспечивала поддержание постоянства внутренней сре-

ды организма несмотря на колебания условий внешней среды. Роговой слой эпидермиса — самая «наружная» оболочка кожи, на которую непосредственно воздействуют факторы внешней среды, в том числе неблагоприятные. Этот достаточно плотный слой эпидермиса состоит из ороговевших клеток эпидермиса, или корнеоцитов, между которыми остались связи в виде десмосом. При разрушении десмосом ороговевшие корнеоциты отпадают или слущиваются.

Анализ химического состава и структуры корнеоцитов показывает, что они состоят из полностью ороговевшей клеточной оболочки, представленной веществом кератогиалином, а в середине находится кератин-микрофибрилярный матрикс. В этом матриксе можно обнаружить много гранул, содержащих натуральный увлажняющий фактор (NMF). В процессе ороговения двойной липидный слой мембран корнеоцитов формирует упорядоченные структуры — ламинарные пласты, которые располагаются между ороговевшими клетками. Подобно кирпичной кладке в цементном растворе, кератиноциты погружены в ламинарно уложенные липиды эпидермиса [11].

Для описания структуры рогового слоя эпидермиса Peter Elias предложил модель кирпичной кладки на растворе (brick-and-mortar model). Компонентами модели являются корнеоциты (brick) и матрикс из ламинарно уложенных физиологических липидов (mortar), в который погружены корнеоциты. В силу таких особен-

ностей роговому слою принадлежит ведущая роль в удержании кожей воды и предупреждении ее трансдермальной потери. Он может удерживать до 30 % всего запаса воды в коже [1, 15].

Натуральный увлажняющий фактор кожи — это комплекс водорастворимых низкомолекулярных соединений органической и неорганической природы, способных за счет осмотической активности притягивать и удерживать молекулы воды [1, 13]. Исследования увлажненности рогового слоя эпидермиса в разных условиях позволили установить, что комплекс натурального увлажняющего фактора способен захватывать воду из внешней среды и, наоборот, удерживать ее при сухом климате. Наибольшее значение имеют аминокислоты, которых в составе натурального увлажняющего фактора до 40 % [1]. Также очень важное значение имеют мочевины, или карбамид, аммиак, креатинин и другие продукты азотистого обмена (в сумме около 25 %), натрия пироглутамат (12 %), органические кислоты и анионы (до 12 %). Неорганических соединений содержится существенно меньше, но они также важны для осмотического и кислотно-основного гомеостаза кожи (ионы натрия, калия, кальция и магния) [19].

Физиологические липиды эпидермиса по составу представлены преимущественно сложными структурными липоидами — церамидами (до 40 %). Два слоя церамидов составляют мембрану клеток и состоят из гидрофильных головок (сфингозин, фосфолипиды), обращенных с одной стороны к межклеточному пространству и с другой — к цитозолю, и гидрофобных хвостов (высшие жирные кислоты), обращенных внутрь мембраны. В зависимости от типа соединений, например, фосфолипидов, которые входят в состав гидрофильной головки, выделяют различные типы церамидов (на сегодня описано 11 типов). Среди фосфолипидов наибольшее значение в составе липидов кожи имеют фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин. В свободном виде фосфолипиды составляют лишь 5 % всех физиологических липидов кожи, остальная часть находится в составе церамидов [1, 2, 6, 11]. Также среди физиологических липидов обнаруживаются свободные жирные кислоты, триглицериды, сквален (промежуточный продукт биосинтеза холестерина и нейтрализатор свободных радикалов), холестерол и его эфиры.

Фракция липидов эпидермиса динамична, поскольку соотношение и распределение разных соединений в ней может изменяться в зависимости от климатических условий, типа кожи, отдельных видов патологии (акне, себорейный дерматит) и других факторов. Например, при акне и

некоторых акнеформных дерматозах наблюдается перераспределение липидных фракций между ламинарными пластами интактного эпидермиса и пораженным сально-фолликулярным аппаратом. Накопление липидов в комедонах служит причиной относительного обеднения либо абсолютного истощения физиологических фракций эпидермиса вне фолликулов. Кроме этого, последние данные в отношении патогенетических механизмов развития акне свидетельствуют о том, что физико-химические свойства кожного сала при акне существенно изменяются, что характеризуется смещением точки его плавления в большую сторону и нарушением соотношения высших жирных кислот в пользу насыщенных (стеариновая, пальмитиновая и др.) [18].

Жировые компоненты вместе с соединениями натурального увлажняющего фактора (NMF) формируют на поверхности кожи защитную водно-липидную мантию [1, 6, 13]. Она является первым барьером, предупреждающим трансдермальные потери воды.

Другими барьерами от потери влаги, эволюционно сформировавшимися в коже человека, являются соединения дермы, входящие в состав волокон и аморфного вещества, а также сеть кровеносных сосудов. Роль сосудистого гомеостаза в поддержании гидробаланса кожи трудно переоценить, поскольку это самый быстрый механизм компенсации трансдермальной потери влаги. Проницаемость гемомикроциркуляторного русла кожи увеличивается, и в межклеточное вещество попадает большее количество влаги. С другой стороны — спазм капилляров и мелких артериол позволяет предотвратить чрезмерные потери воды в ходе перспирации через кожу, что еще является и важнейшим механизмом терморегуляции [19].

Макромолекулы, входящие в состав волокон и межклеточного вещества дермы являются наибольшими вместилищами воды в коже. Они представлены глюкозамином, хитозаном, хондроитинсульфатом и гиалуроновой кислотой. Гиалуроновая кислота — поистине уникальное соединение, 1 грамм которого за счет химического связывания способен присоединить до 10 литров воды. Наибольшее содержание гиалуроновой кислоты в коже наблюдается у новорожденных, с возрастом этот показатель прогрессивно снижается. В тканевой культуре с большим содержанием гиалуроната почти не наблюдается образования коллагена, который формирует поствоспалительные рубцы. За счет гидрофильных макромолекул дермы гидробаланс кожи может поддерживаться очень длительный период времени, а сухость — компенсироваться [1, 11].

Третьим компенсаторным барьером поддержания гидро- и липобаланса является подкожная жировая клетчатка, представленная адипоцитами, соединительной тканью и кровеносными капиллярами. Процесс липолиза в адипоцитах может высвобождать метаболически связанную воду.

Механизмы истощения компенсаторных барьеров для поддержания водно-липидного баланса при каждом конкретном заболевании или состоянии отличаются. Одной из ведущих биохимических теорий, описывающей такие механизмы и получившей на сегодня наибольшее экспериментальное подтверждение, является протолитическая теория, основанная на наследственных или приобретенных энзимопатиях. Энзимопатии могут служить причиной нарушенного синтеза структурных белков в мембранах кератиноцитов, отвечающих за межклеточные контакты (например, филлагрина), ингибирования или активации ряда энзимов, чего не происходит в нормальных условиях [15, 20].

При истощении всех компенсаторных барьеров поддержания гидро- и липобаланса кожа требует помощи извне, а именно, использования средств косметики, о которых речь пойдет ниже.

Как уже отмечалось выше, синдром сухой кожи — распространенное состояние, которое наблюдается как без патологии кожи, так и при дерматозах. Человеку может быть присущ изначально определенный тип сухой кожи, который оценивается как относительная норма, но это состояние является преморбидным для развития патологии кожи. Итак, существует несколько типов сухой кожи [1]:

1. Себорейный тип, или жирная обезвоженная кожа (гиперактивность сальных желез, нормальная активность потовых желез). Характерен для себорейного дерматита, акне.

2. Себостатический тип, или собственно сухая кожа (гипофункция сальных желез, сниженная активность потовых желез). Характерен для климактерия и сениума.

3. Нормальный тип, или нормальная кожа с тенденцией к сухой (нормальная функция сальных желез, нормальная или несколько сниженная функция потовых желез).

Существует ряд причин и пусковых факторов, приводящих к развитию синдрома сухой кожи. К ним относятся:

- наследственность;
- климат (инсоляция, влажность воздуха, обветривание);
- пыль, загрязненность воздуха;
- вредные факторы химического производства;

- косметические и физиотерапевтические процедуры;
- неадекватная сезону и климату одежда;
- косметические средства, содержащие поверхностно-активные вещества (ПАВ), эмульгаторы, красители, консерванты, отдушки и стабилизаторы, прежде всего моющие средства: мыла, абразивы, скрабы и другие;
- гипо- и авитаминозы.

Синдром сухой кожи лежит в основе многих патологических состояний, и не только кожи/ее придатков. Ниже представлены лишь некоторые заболевания, сопровождающиеся синдромом сухой кожи:

- атопический дерматит, или атопическая экзема;
- ихтиоз и некоторые врожденные кератодермии;
- красный плоский лишай;
- гиперкератотическая экзема, астеатотическая экзема, особенно с поражением кистей;
- розовый лишай (болезнь Жильбера);
- синдром Шегрена (кожные проявления);
- системная склеродермия (кожные проявления);
- фотостарение кожи;
- псориаз;
- себорейный дерматит;
- сахарный диабет;
- почечная недостаточность;
- тиреотоксикоз.

Сухая кожа часто является последствием местного лечения дерматозов антибиотиками, ретиноидами, ТГКС, бензоила пероксидом, азелаиновой кислотой и другими средствами. Топические средства, обладающие антипролиферативным, цитостатическим, обезжиривающим/маттирующим, подсушивающим, кератолитическим, антимикробным, а значит, и дисбиотическим эффектами, прямо или опосредованно будут приводить к сухости кожи [4, 7, 9, 14]. В связи с этим дерматолог при назначении указанных лекарственных средств должен объективно оценивать возможность усугубления сухости кожи у пациентов, которые изначально страдают перечисленными выше дерматозами и/или соматической патологией.

Особая роль в развитии синдрома сухой кожи принадлежит неправильно подобранным или неадекватно применяемым средствам для ухода. К сожалению, на рынке сегодня преобладают парфюмерно-косметические товары для широкого потребления, имеющие ненатуральное происхождение, содержащие большое количество ПАВ и различного рода детергентов. К ним можно отнести такие формы:

- моющие средства/клинсеры: шампуни, жидкие и твердые мыла, гели для душа, синдеты, пены для ванн и др.;

• мази, кремы и эмульсии для ухода за кожей по типу «масло в воде», «вода в масле», липосомальные средства (с добавлением эмульгаторов и ПАВ).

Все указанные косметические формы в той либо иной степени могут становиться причиной развития так называемого эффекта вымывания (или wash-out эффекта), лежащего в основе синдрома сухой кожи. Для более точного понимания эффекта вымывания остановимся на понятии эмульгаторов.

Эмульгаторы — это амфифильные ПАВ (молекулы, обладающие одновременно липофильными и гидрофильными свойствами), ориентированно распределяющиеся на границе раздела двух жидкостей (масла и воды, воды и масла или в сложноконпонентных эмульсионных системах). Эмульгаторы, адсорбируясь на границе фаз, понижают поверхностное натяжение и накапливаются на поверхности раздела, а главное, обволакивая капельки диспергируемого вещества, образуют адсорбционную пленку — основной фактор стабилизации эмульсий. Защитные адсорбционные пленки могут состоять из одного или нескольких молекулярных слоев эмульгатора (моно- или полимолекулярные пленки). О поверхностно-активных свойствах эмульгаторов можно судить по величине гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ).

ГЛБ — это соотношение гидрофильных и гидрофобных групп в молекуле, значение которого выражается условными единицами (на практике используется шкала ГЛБ от 0 до 20,0). В зависи-

мости от величины ГЛБ эмульгаторы классифицируют по сфере применения:

- 1,5–3,0 — пеногасители;
- 3,0–6,0 — эмульгаторы типа «вода в масле»;
- 7,0–9,0 — смачиватели;
- 8,0–18,0 — эмульгаторы типа «масло в воде»;
- 13,0–15,0 — пенообразователи;
- 15,0–18,0 — солюбилизаторы.

Тип образующейся эмульсии зависит от растворимости эмульгатора в той или иной фазе. Дисперсионной средой становится та фаза, в которой эмульгатор преимущественно растворяется. Для получения классических устойчивых эмульсий типа «вода в масле» или «масло в воде» используются соответственно олеофильные или гидрофильные эмульгаторы. Примеры гидрофильных эмульгаторов: белки, пептиды, щелочные мыла, слизи, пектины. Примеры олеофильных эмульгаторов: лецитин, производные холестерина, фитостерин, пантол и др.

Таким образом, возникает вопрос: какая вероятность того, что традиционные эмульгаторы, работающие в условиях *in vitro*, не будут способствовать эмульгированию физиологических липидов эпидермиса? Эту вероятность подтверждают факты развития эффекта вымывания в коже под воздействием эмульгаторов и проникновения ПАВ-липофильного компонента традиционного крема (PEG-20 стеарат) в глубокие слои эпидермиса, согласно исследованию *in vivo* с флуоресцентными метками [20].

Эффект вымывания характеризуется двумя фазами (рис. 1).

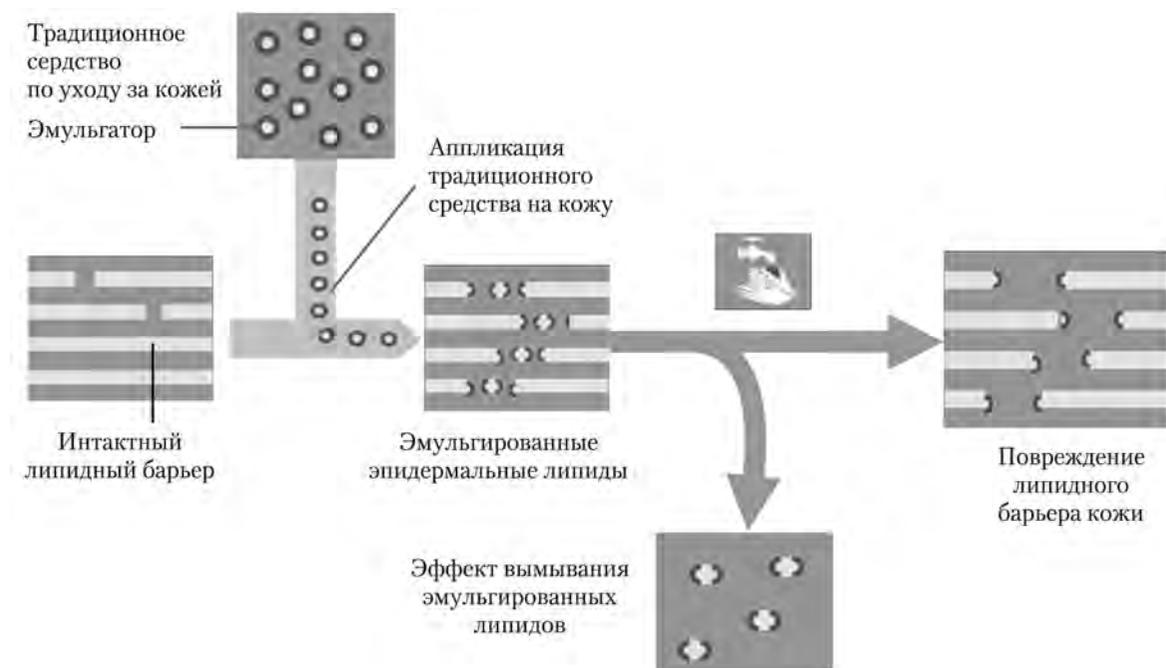


Рис. 1. Развитие wash-out эффекта (схематическое изображение, объяснение в тексте)

Первая фаза: эмульгирование физиологических липидов эпидермиса. Традиционные средства по типу эмульсий «вода в масле» или «масло в воде» при нанесении на кожу распадаются на фазу, среду и эмульгатор. При этом свободный эмульгатор начинает разрыхлять ламинарные пласты липидов эпидермиса. Образуются эмульгированные частицы.

Вторая фаза: вымывание эмульгированных частичек физиологических липидов кожи, собственно эффект вымывания. В ходе водных процедур — принятия душа, ванны, мытья рук — вода вымывает эмульгированные частицы из эпидермиса, в результате чего образуются множественные дефекты ламинарных липидных пластов. Липидный барьер кожи повреждается.

Множественные дефекты ламинарных липидных пластов в эпидермисе создают предпосылки для повышенной перспирации, или ТЭПВ, подобно тому, как это происходит при испарении с водной поверхности. Таким образом, нарушается не только липо-, но и гидробаланс кожи.

Процесс провоцирования патологического процесса в коже при срыве компенсаторных возможностей естественных барьеров, исчерпанию резервов характеризуется прогрессирующим нарушением гидро- и липобаланса. Сам по себе факт сухой кожи еще не является патологией, но выступает преморбидным фоном для раздражения кожи и воспалительного процесса. Агрессивное мытье, механический пилинг, холод, уход с помощью неправильно подобранных косметических средств, некорректно проведенные косметические процедуры — все это дополнительные провоцирующие факторы, которые необходимо устранять или коррегировать.

Средствами первой линии для коррекции синдрома сухой кожи являются эмолленты. Это одна из ведущих собирательных групп косметических средств, предназначенная преимущественно для аппликаций на кожу. Слово произошло от древнероманского *emoillare*, что означает «смягчать». Миссия эмоллентов: защитить, смягчить, восполнить, заместить, обновить то, чего недостает сухой и раздраженной коже: влаги, NMF, липидов и липоидов; восстановить нарушенный липо- и гидробаланс. При добавлении к эмоллентам компонентов направленного действия можно обеспечить тот либо иной фармакологический или косметический эффект.

Основными проблемами, которые возникают при клинико-фармацевтической и экономической оценке технологии накожного применения эмоллентов в норме и при патологии, являются: отсутствие единой систематики и классификации эмоллентов, ошибочность существую-

щих ранее терминологических подходов, ограниченная доказательная база по разным типам эмоллентов, неоднородность группы, смешивание лечебных, профилактических и косметических свойств эмоллентов. Учитывая эти особенности, мы сделаем попытку систематизировать группу эмоллентов с позиций доказательности и надлежащей оценки медицинских технологий.

Прежде всего очень важным является правильная интерпретация понятия «косметика» и определение места эмоллентов среди многообразия косметических продуктов. Согласно современному законодательству стран ЕС (Косметическая директива № 76/768/EU, статья 1): «Косметический продукт предназначен для нанесения непосредственно на различные части человеческого тела (эпидермис, волосной покров, ногти, губы и наружные половые органы) или на зубы и слизистую оболочку полости рта с единственной или главной целью — их очищения, коррекции запаха тела и/или их защиты или сохранения, придания им приятного запаха, изменения вида и/или поддержания их в хорошем состоянии» [17]. Таким образом, косметика не предназначается для лечения заболеваний. Но она может обладать некоторыми лечебными и профилактическими эффектами. Приведенное выше определение едино для продукции массового и профессионального использования. В связи с этим термин «лечебная косметика», широко применяемый ранее, некорректен и его рекомендуют заменить на термин «космецевтика» [3].

В настоящее время в странах ЕС в ходе принятия регуляторными органами решения о целесообразности регистрации/сертификации того либо иного косметического средства используются следующие данные: информация о качественном, количественном составе продукта, существующие данные о нежелательных эффектах, информация о любых проверках параметров безопасности на животных, декларации о содержании потенциально опасных ингредиентов (перечисленных в директиве ЕС 67/548) с указанием концентраций или порядка концентраций этих ингредиентов, результаты дополнительных тестов на безопасность, информация о красителях и потенциально аллергенных душистых веществах с указанием потенциала возникновения контактно-аллергического дерматита согласно скрининговым исследованиям [3].

Трудно систематизировать доказательную базу по какому-либо виду эмоллентов. Если брать отдельные эмолленты, то лишь в единичных случаях совокупность доказательств относительно их эффективности при различных патологических состояниях соответствует уровню В, значи-

тельно чаще она не превышает уровня С или D. Большинство экспертов, принимающих участие в разработке или адаптации международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению псориаза, атопического дерматита, контактно-аллергического дерматита, акне, экземы и других дерматозов, экстраполируют выводы в отношении собирательной группы эмульгентов без детализации их вида или типа.

В ряде международных руководств по лечению атопического дерматита (атопической экземы) и псориаза собирательная группа эмульгентов рассматривается в качестве базовых индифферентных средств для ухода за кожей пациентов со свободным режимом нанесения различных форм в зависимости от индивидуальных особенностей, гигиенических предпочтений, образа жизни, климатических и других факторов [4, 8–10, 14]. Собирательная категория эмульгентов в ряде случаев характеризуется высокими уровнями доказательств (А, В) в отношении эффективности, особенно при атопическом дерматите и псориазе [4, 9, 14].

Как классифицировать или систематизировать эмульгенты? Единого подхода в этом вопросе также не существует. Если взять за основу терминологическое деление, представленное в различных работах, то можно представить следующие типы разделения группы эмульгентов.

I. Происхождение

1. Эмульгенты липидного происхождения.
2. Гидрофильные эмульгенты.
3. Смешанного происхождения, или амфифильные (водно-липидные): с массовой долей жировых компонентов до 50 % условно считаются «легкими», более 50 % — «тяжелыми». Такое деление имеет важное значение при оценке риска комедогенного эмекта и импетигнизации [7].

II. Технология производства эмульгентов смешанного происхождения

1. Технология смешивания вода в масле или масло в воде, которая была описана выше (технология традиционных эмульсий).
2. Технология дерма-мембранной структуры (ДМС), или технология ламинарных эмульсий.
3. Технология микросом/липосом.
4. Нанотехнологии с использованием наночастиц размерами в пределах 10^{-9} м.
5. Другие технологии.

III. Происхождение и механизм действия

1. Липиды (минеральное или растительное масло, белый вазелин, жидкий парафин, ланолин, его производные и др.).

2. Физиологические липиды и липоиды (церамиды, холестерол, сквален, триглицериды, фосфолипиды, высшие жирные кислоты).

3. Регидратанты (глицерин, мочевины, моно- и олигосахариды, компоненты натурального увлажняющего фактора).

4. Противовоздушные компоненты (например, глицин, бисаболол), агонисты эндоканабиноидных рецепторов, например, пальмитоилэтаноламин (ПЭА).

5. Репаративные и метаболотропные компоненты (например, декспантенол и другие).

IV. Деление эмульгентов на основе натуральности ингредиентов в соответствии с европейской сертификационной системой ECOCERT

1. Натуральные (50 % ингредиентов имеют природное или естественное происхождение, из которых 5 % должны быть сертифицированы как органические).

2. Органические (95 % ингредиентов природного происхождения, из которых 10 % сертифицированы как органические). В органических эмульгентах не должны применяться: синтетические красители и отдушки, силиконы, глицерин, карбомеры, парабены, бис-четвертичные соли аммония. Возможно применение небольшого количества минеральных масел и продуктов нефтехимии [12].

Как уже отмечалось, традиционные технологии эмульсий по типу «вода в масле» или «масло в воде», которые уже много лет используются в косметологии, несовершенны. С другой стороны, многие современные технологии не позволяют обеспечить получение больших количеств косметических средств, поскольку стоимость их очень высока.

Перед современной косметической индустрией стоит ряд задач:

- усилить и продлить эффект косметических средств;
- улучшить органолептические свойства косметических продуктов;
- избежать эффектов окклюзии, комедогенности и импетигнизации при аппликации на кожу;
- избежать эффекта вымывания, связанного с наличием эмульгаторов (ПАВ) в косметических средствах;
- снизить раздражающий и сенсibilизирующий эффекты, минимизировав количество ингредиентов в косметических средствах.

Описанные задачи позволила решить поистине передовая технология ламинарных эмульсий, или ДМС, представленная компанией «Стифель» (группа компаний «ГлаксoСмитКляйн») в виде линии средств «Физиогель».

Технологии производства кремов на основе традиционных эмульсий с применением эмульгаторов и технология производства средств с ДМС существенно отличаются. Для производства средств с ДМС не используются эмульгаторы, а ингредиенты проходят высокотехнологичную и длительную процедуру смешивания под высоким давлением. Если рассмотреть ДМС в очень большом увеличении, то можно увидеть своеобразный «слоеный пирог» из плотно уложенных двойных липидных слоев керамидов, которыми представлены мембраны клеток. Расположение гидрофильных и гидрофобных частей керамидов строго упорядоченное. Для сравнения приводится липосомальная структура, которая может получиться при схожей технологии, но добавлении определенных детергентов (рис. 2).

Микротекстура традиционных кремов и кремов с ДМС значительным образом отличается, если исследовать ее с помощью микроскопии с соответствующим окрашиванием. Традиционные кремы характеризуются везикулярной структурой, отражающей наличие капелек ли-

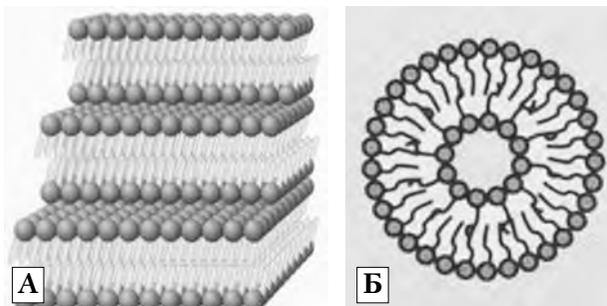


Рис. 2. Дерма-мембранная структура (А) и липосомы (Б) при очень большом увеличении (схематическое изображение)

пидов в воде (гидрокрем) или воды в липидах (липокрем). Микротекстура кремов с ДМС напоминает микротекстуру липидного барьера кожи, этим и продиктовано само название «дерма-мембранная структура» (рис. 3). Такая структура является физиологичной для восполнения ламинарных липидов эпидермиса.

В сравнительном исследовании J. Wohlrab и соавт., которое заключалось в оценке степени проникновения меченных флюоресцентным веществом липидных компонентов традиционного косметического средства с ПАВ и средства с ДМС (крем «Физиогель») было показано, что традиционные кремы с эмульгаторами способны повреждать липидный барьер кожи, проникая достаточно глубоко в эпидермис, в то время как средство с ДМС характеризовалось относительно равномерным поверхностным распределением крема, преимущественно на уровне рогового слоя эпидермиса. Это свидетельствовало о том, что ламинарная структура крема «Физиогель» способна заполнить поврежденные участки рогового слоя [20].

Важно отметить, что для крема ламинарной структуры, которым является «Физиогель», характерен эффект последствия в отношении увлажненности кожи. В сравнительном исследовании двух традиционных кремов по типу «масло в воде» и крема «Физиогель» при оценке увлажненности кожи с помощью метода корнеометрии уровень увлажненности в ходе использования всех косметических средств нарастал до 28-го дня исследования. Максимальный уровень увлажненности кожи наблюдался в группе, где использовали крем «Физиогель». После прекращения аппликаций на 29-й день исследования увлажненность снизилась, но положительный гидробаланс кожи при этом сох-

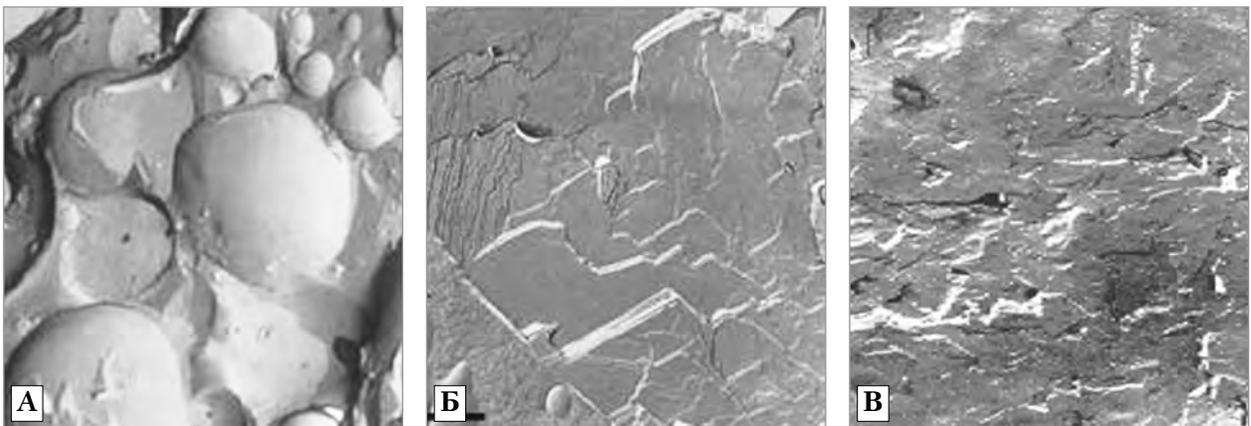


Рис. 3. Микроскопия с окрашиванием. Отличие везикулярной структуры традиционных эмульсионных средств (А) и ламинарной структуры крема с дерма-мембранной структурой (Б). Для сравнения приведена ламинарная структура липидного барьера здоровой кожи (В)

ранялся. На 31-й день исследования, то есть спустя три дня после прекращения аппликаций, нормальная увлажненность и положительный гидробаланс сохранялся только в группе, где применяли крем «Физиогель». В группах, где использовались традиционные косметические средства, гидробаланс кожи стал отрицательным, то есть была отмечена сухость [16].

Средства линии «Физиогель», содержащие ДМС, можно считать относительно легкими эмульсантами на основе физиологических липидов, которые восполняют истощенные липидные пласты рогового слоя эпидермиса. Максимальная массовая доля липидов в средствах линии «Физиогель» не превышает 41 %, липидные компоненты представлены церамидами, фосфолипидами, скваланом, холестерином и триглицеридами. Средства линии «Физиогель», содержащие указанные физиологические липиды в виде ДМС, представлены следующими формами (в порядке возрастания содержания липидных компонентов):

- 1) «Физиогель лосьон» (содержание липидов 17 %);
- 2) «Физиогель А.І. лосьон» (содержание липидов 17 %, в форме присутствует ПЭА);
- 3) «Физиогель А.І. крем защита от солнца» (содержание липидов 21 %, в форме присутствует ПЭА и солнцезащитные экраны — титана диоксид и Тиносорб S);
- 4) «Физиогель крем» (содержание липидов 29 %)
- 5) «Физиогель А.І. крем» (содержание липидов 31 %, в форме присутствует ПЭА);
- 6) «Физиогель крем-интенсив» (содержание липидов 41 %).

Применение средств линии «Физиогель» должно носить дифференцированный характер в зависимости от степени выраженности ксероза и наличия/отсутствия воспалительного процесса/зуда. Основываясь на опыте применения различных форм, мы предлагаем следующую технологию

подбора эмульсентов с ДМС и ПЭА пациентам с различными проявлениями синдрома сухой кожи и наиболее распространенных дерматозов, сопровождающихся зудом и воспалением кожи (таблица).

Кроме степени выраженности ксероза и наличия симптомов воспаления и зуда, во внимание нужно брать локализацию и дополнительные факторы внешней среды, например, фактор инсоляции. Исходя из анатомо-физиологических особенностей кожи разных участков тела и выраженности ксероза на этих участках, мы рекомендуем использовать формы «Физиогеля» с более легкими текстурами на лицо и шею (крем и лосьон «Физиогель А.І.», «Физиогель»). Они не являются комедогенными и не вызывают импетигнизацию. Формы с большим содержанием физиологических липидов, в том числе ДМС, например, «Физиогель крем-интенсив», следует наносить на особенно сухие участки — коленные и локтевые сгибы, кисти и стопы. Таким образом, если речь идет только о сухой коже, то содержание физиологических липидов в виде ДМС должно быть прямо пропорционально степени выраженности ксероза для адекватного восполнения истощенных ламинарных пластов эпидермиса.

Все формы «Физиогеля А.І.» содержат агонист каннабиноидных рецепторов — ПЭА, действие которого характеризуется двумя составляющими: неспецифической, обусловленной связыванием свободных радикалов и торможением каскада перекисного окисления биомолекул кожи, и специфической, обусловленной связыванием со специфическими каннабиноидными рецепторами структур кожи, что, в свою очередь, приводит к торможению нервных импульсов зуда и стабилизации мембран тучных клеток. Такой многоуровневый механизм не является специфичным по отношению к патогенезу какого-либо конкретного дерматоза, в связи с

Таблица. Дифференцированный подбор эмульсентов линии «Физиогель» на основе ДМС

Локализация	Выраженная сухость кожи		Умеренно выраженная сухость кожи		Склонность к сухости или слабо выраженная сухость кожи	
	Зуд/воспаление	Нет зуда/воспаления	Зуд/воспаление	Нет зуда/воспаления	Зуд/воспаление	Нет зуда/воспаления
Лицо, шея	А.І. крем	Крем	А.І. лосьон	Лосьон	А.І. лосьон	Лосьон
Кисти, стопы, коленные и локтевые сгибы	А.І. крем	Крем-интенсив	А.І. крем	Крем	А.І. крем	Крем
Другие участки тела	А.І. крем	Крем-интенсив	А.І. лосьон	Крем	А.І. лосьон	Лосьон
Инсоляция/УФ-облучение			А.І. крем защита от солнца			

чем сферы возможного применения топических агонистов каннабиноидных рецепторов затрагивают атопический дерматит, псориаз, различные виды экзем, контактно-аллергический дерматит и другие дерматозы, сопровождающиеся воспалением кожи и/или зудом [2]. Важно отметить, что в «Физиогеле А.І.» лосьоне содержание ПЭА является наиболее высоким, что может быть ценным при аппликациях на значительные участки поражения кожи.

Особо следует отметить форму «Физиогель А.І. крем защита от солнца», в которой сочетаются свойства ДМС, ПЕА и солнцезащитных экранов: физического — диоксида титана и химического — Тиносорба S. Такая форма может быть полезна в превентивном режиме (например, профилактика солнечных ожогов при нахождении на открытом солнце, профилактика фотостарения) и в режиме рутинного применения при ряде фоточувствительных дерматозов (полиморфный фотодерматоз, актиническое пруриго, солнечная крапивница, хронический актинический дерматит, пигментная ксеродерма, порфирии).

Выводы

Огромное количество косметических средств обладает свойствами эмульентов.

Эмульенты можно наносить на кожу в виде различных кремов, мазей, линиментов, растворов, гелей, пен, компрессов, эмульсий.

Следует помнить, что эмульенты могут содержать эмульгаторы и сами по себе обуславливать эффект вымывания.

Накоплены веские доказательства (уровня А, В) в пользу рутинного применения собирательной группы эмульентов в качестве отдельной медицинской технологии при атопическом дерматите, псориазе и других дерматозах.

От специалиста требуется дифференцированный подход при рекомендации тех или иных эмульентов, с учетом типа кожи и характера ее поражения; особенно важно проводить инструктаж пациентов с синдромом сухой кожи.

Технологию ламинарных эмульсий или ДМС на основе физиологических липидов можно рассматривать в качестве альтернативы традиционным эмульсиям по типу «вода в масле» или «масло в воде» с достаточно высокими показателями эффективности и хорошим профилем безопасности.

Применение средств линии «Физиогель» на основе ДМС должно носить дифференцированный характер в зависимости от степени выраженности ксероза и наличия/отсутствия воспалительного процесса и/или зуда.

Статья опубликована при поддержке
ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

RHSG/10/UA/03.05.2012/6125

Список литературы

1. Башура О.Г., Ткаченко С.Г. Лечебная косметика в аптеках и не только.— X., 2006.— С. 186—241.
2. Калужная Л.Д., Горбенко А.В. Агонисты каннабиноидных рецепторов в дерматологии — новая технология коррекции зуда и воспаления в коже // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 4 (43).— С. 17—27.
3. Пучкова Т. Космецевтика: де-юре и де-факто // Косметический рынок сегодня.— 2011.— № 1.— С. 14—18.
4. Atopic eczema in children. 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.
5. Biro T., Pacher P. et al. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities // Trends in Pharmacological Sciences.— 2009.— Vol. 30, N 8.— P. 411—420.
6. Caussin J., Groenink H.W., de Graaf A.M. et al. Lipophilic and hydrophilic moisturizers show different actions on human skin as revealed by cryo scanning electron microscopy // Exp. Dermatol.— 2007.— Vol. 16.— P. 891—898.
7. European Handbook of Dermatological Treatments / Ed. by A.D. Katsambas, T.M. Lotti.— 2nd ed.— Springer, 2003.
8. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version) // Arch. Dermatol. Res.— 2007.— Vol. 299.— P. 111—138.
9. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis [Parts 1, 3, 4, 5] // J. Am. Acad. Dermatol.— 2008.— Vol. 58.— P. 826—850; J. Am. Acad. Dermatol.— 2009.— Vol. 60.— P. 643—659; J. Am. Acad. Dermatol.— 2009.— Vol. 61.— P. 451—485; J. Am. Acad. Dermatol.— Vol. 10.— 1016/j.jaad.2009.08.026.
10. Guidelines on the management of atopic eczema; Primary Care dermatology Society & British Association of dermatologists, 2006.
11. Harding C.R. The stratum corneum: structure and function in health and disease // Dermatol. Ther.— 2004.— Vol. 17.— P. 6—15.
12. <http://www.ecocert.com/IMG/pdf/standards-en.pdf>.
13. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders // Am. J. Clin. Dermatol.— 2003.— Vol. 4 (11).— P. 771—788.
14. PRACTALL Consensus report (Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) // J. Allergy Clin. Immunol.— 2006.— Vol. 118.— P. 152—169.
15. Proksch E. The Role of Emollients in the Management of Diseases with Chronic Dry Skin // Skin. Pharmacol. Physiol.— 2008.— Vol. 21.— P. 75—80.

16. Stiefel DOF: Activity testing of four products / Derma Consult GmbH, October 2000.— 114 p.
17. The rules governing cosmetic products in the European Union; Volume 1: Cosmetics legislation // Cosmetic products; European Commission Enterprise Directorate-General Pharmaceuticals and cosmetics.— 1999.— P. 5—15.
18. Thielitz A., Helmdach M., Ropke E.M., Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents // Br. J. Dermatol.— 2001.— Vol. 145.— P. 19—27.
19. Van den Bergh B.A.I., Vroom J., Gerritsen H. et al. Interactions of elastic and rigid vesicles with human skin in vitro: electron microscopy and two-photon excitation microscopy // Biochimica et Biophysica Acta.— 1999.— Vol. 1461.— P. 155—173.
20. Wohlrab J., Klapperstuck T., Reinhardt H.-W., Albrecht M. Interaction of epicutaneously applied lipids with stratum corneum depends on the presence of either emulsifiers or hydrogenated phosphatidylcholine // Skin. Pharmacol. Physiol.— 2010.— Vol. 23.— P. 298—305.

О.О. Притуло, О.В. Горбенко

Емолієнти та медичні технології корекції синдрому сухої шкіри в дерматологічній та косметологічній практиці

В огляді актуалізовано проблему сухості шкіри в умовах норми і патології. Представлено механізми компенсації сухості шкіри, шляхи відновлення гідро- та ліпобалансу. Проведено різнобічну оцінку медичної технології застосування групи емолієнтів при різних дерматозах, що ґрунтується на визначенні космецевтики, систематизації емолієнтів та визначенні рівня доказовості щодо застосування емолієнтів відповідно до первинних, вторинних та третинних джерел медичної інформації. Проведено порівняльний аналіз традиційних емульсій із додаванням емульгаторів та ламінарних емульсій на основі дерма-мембранної структури. Описано диференційований підхід до застосування лінії засобів «Фізіогель».

О.А. Pritulo, A.V. Gorbenko

Emollients and medical technology of dry skin syndrome correction in the practice of dermatologist and cosmetologist

The problem of dry skin in normal and pathology conditions has been actualized in this review. Mechanisms of dry skin compensation as well as ways aimed to restitution of skin hydro- and lipobalance are described. Comprehensive Health Technology Assessment on emollients' usage for several dermatoses has been conducted based on the cosmeceutics definition, emollients systematization and evaluation of evidence level regarding emollients' usage in primary, secondary and tertiary sources of medical information. The comparative analysis of traditional emulsions with added emulsifiers and lamellar emulsions on the base of Derma-Membrane Structure (DMS) has been conducted. The differentiated approach to use Physiogel product line is presented. □



О.М. Шупенько¹, В.І. Степаненко²,
В.В. Короленко²

¹Київський міський шкірно-венерологічний диспансер

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

Перспективи ведення пацієнтів з акне з використанням системних ретиноїдів

Ключові слова

Вугрова хвороба, системна терапія, ретиноїди, «Акнетін».

Вугрова хвороба (акне) за поширенням посідає одне з перших місць серед хронічних захворювань шкіри людини. Вугрова хвороба (ВХ) є поліетіопатогенетичним захворюванням, в основі якого лежить ураження пілосебоцейного комплексу шкіри. Переважними ділянками ураження при ВХ є так звані схильні до акне зони (щоки, ніс, чоло, груднина, спина), де сальні залози найактивніші [17]. Аналіз епідеміологічної ситуації щодо акне свідчить, що ВХ уражає від 70 до 80 % підлітків та молоді та майже 11 % дорослого населення після 25 років. Пік захворюваності на ВХ припадає на вік 12–14 років, у дівчат простежується тенденція до більш раннього початку. У юнаків і чоловіків дерматоз перебігає частіше у тяжкій формі.

Найбільш значущими патогенними факторами акне є аномальна кератинізація вивідних проток сальних залоз, підвищене виділення шкірного сала, що призводить до себореї, мікробна гіперколонізація і запалення [17, 22].

На сьогодні механізмів виникнення акне до кінця не з'ясовано, хоча є достатня кількість нових даних щодо кожного з патогенетичних факторів.

Комедони при ВХ вказують на гіперкератинізацію проток, що призводить до обтурації сальних залоз [4, 12, 18, 22]. Однак механізм гіперпродукції кератиноцитів невідомий. Важливим фактором гіперкератозу можуть бути зміни складу шкірного сала. Визначено, що ліпіди найчастіше асоційовані з виникненням вугрів. Це ліолева кислота, вільні жирні кислоти, сквален, сфінгозин. Однак є точка зору, що проліферація й диференціювання кератиноцитів також регулюється ліпідами. Так, ацетильовані форми сфінголіпідів

(кераміди) є промоторами диференціювання кератиноцитів, а сфінгозин і сфінгозилфосфорилхолін активізують їхню проліферацію [3, 22].

Цитокіни — також важливий фактор, що може стимулювати проліферацію кератиноцитів [10, 13, 19–21]. В експерименті продемонстровано, що утворення комедонів індукується ІЛ-1 α та блокується ІЛ-1 рецептором-антагоністом. Значно знижує утворення комедонів *in vitro* епідермальний фактор росту [8, 9, 19].

Самої лише підвищеної продукції шкірного сала недостатньо для виникнення акне. У дослідженнях продемонстровано, що пацієнти мають значну індивідуальну гетерогенність секретії сальних виділень, що припускає існування «схильних до акне» залоз [7, 14, 22].

Один з патогенних факторів акне — проліферація нормальної флори, особливо *Propionibacterium acnes*. Спостерігається високий ступінь кореляції гіперпродукції шкірного сала із чисельністю *P. acnes*, що визначається створенням оптимального анаеробного середовища для їхнього росту. Проте чіткого зв'язку між кількістю *P. acnes* і ступенем тяжкості захворювання не встановлено, а також не визначено того порогу кількості *P. acnes*, що відокремлює здорову і проблемну шкіру, уражену акне [21]. Однак важливість ролі цих бактерій підтверджується успіхом антибіотикотерапії при ВХ, а також даними спостережень про те, що стійкі штами *P. acnes* погіршують результати лікування. Відкритими лишаються питання вірулентності та специфічності цього збудника, а також характеру запалення, спричиненого *P. acnes*.

У низці досліджень продемонстровано, що життєздатні *P. acnes* значно підвищують виділен-

ня низки цитокінів: ІФН- β , ІЛ-12p40 і ІЛ-8 порівняно зі зниженими нагріванням *P. acnes*, причому ІФН- β — один із незамінних цитокінів, що індукує ефективну імунну відповідь проти бактерій та інших інфекційних агентів [8, 16, 21]. Можливо, в зонах ураження акне наявна локальна гіперпродукція ІФН- β .

Дослідники показали, що *P. acnes* здорових і хворих на акне однаково викликали вироблення прозапальних цитокінів. Це дає підстави припустити, що гетерогенність *P. acnes*, щодо якої точаться дискусії, не є вирішальною у продукції цитокінів [10, 16, 18].

Однак, незважаючи на безпосередній вплив факторів патогенності у розвитку акне, результати численних досліджень довели, що імунна реакція на *P. acnes* важливіша [12, 19–22]. Подальше вивчення тонких механізмів патогенезу акне прогнозовано відбуватиметься крізь призму проблеми місцевого імунітету.

Таким чином, попри гадану вивченість патогенезу ВХ, досі ще далеко не на всі питання отримано відповіді.

Особливої уваги потребує проблема лікування акне.

Тактика лікування при ВХ залежить від віку, статі пацієнта, ступеня вираженості й поширення клінічних виявів захворювання [13, 15].

При легкому ступені тяжкості ВХ застосовують тільки місцеву терапію в поєднанні з базовим лікуванням: топічні ретиноїди, антибіотики, антибактеріальні й протизапальні засоби. При середній тяжкості ВХ — місцеві засоби в поєднанні із системними антибіотиками, антибактеріальними препаратами або комбінованими оральними контрацептивами (КОК) у жінок. При тяжких формах вугрової хвороби показано системні ретиноїди, наприклад, ізотретиноїн (ІТ).

ІТ — надзвичайно ефективний препарат для лікування акне, що дає змогу впливати на всі етапи патогенезу ВХ. Це єдиний препарат майже 100 % ефективності при будь-яких формах акне. Метаболізм ІТ украй варіабельний, що робить необхідним індивідуальний підбір дози на курс лікування для кожного пацієнта, тобто визначається міжсуб'єктивна варіабельність. ІТ належить до погано розчинних сполук: низька біодоступність у разі прийому всередину натще (до 25 %) підвищується після споживання їжі (до 40 %). У дослідженнях показано, що ступінь виразності побічних ефектів ІТ має дозозалежний характер.

Сьогодні на вітчизняному ринку з'явилася нова інноваційна форма ізотретиноїну — «Акнетін» (виробництва SMB Technology SA, Бельгія, на замовлення Jadran-Galenski Laboratorij d. d., Хорватія).

«Акнетін» розроблено з метою підвищення біодоступності ізотретиноїну, зменшення міжсуб'єктивної варіабельності під час його застосування, зниження імовірності виникнення побічних ефектів.

«Акнетін» — це інноваційна запатентована технологія LIDOSE — «твердий розчин», що поєднує властивості твердої оболонки препарату з характеристиками засвоюваності рідкої форми [1].

LIDOSE — це щільна желатинова капсула, що має напіврідкий або грузлий вміст. Діюча речовина поєднується з амфіфільними наповнювачами, що мають як гідрофільні, так і ліпофільні властивості. Наповнювачами є соєва олія, гелюцир, СПАН.

Соєва олія поєднує властивості розчинника й розріджувача. Гелюцир — це суміш різних ефірів, воскоподібна речовина з амфіфільними властивостями — і розчинник, і гідрофільна поверхнево-активна речовина (ПАР). СПАН — суміш ефірів сорбіту з жирними кислотами. Це стабілізатор суспензії.

«Акнетін» являє собою суспензію ІТ у жирових наповнювачах, що містить дві фракції: розчинену (частина ІТ, розчинена в суміші наповнювачів) і нерозчинену (зважені частки в суміші наповнювачів). Варто враховувати, що чим вища розчинена фракція ІТ у наповнювачах, тим вища його біодоступність. Саме тому нова лікарська форма містить жирові наповнювачі, здатні частково розчинити ізотретиноїн і підвищити його біодоступність.

Відомо, що неможливо змінити етап усмоктування, оскільки він прямо залежить від хімічної будови ІТ. Можлива зміна показників лише на етапі розчинення.

Нова лікарська форма дає змогу одержати стабільну форму ізотретиноїну: значна частина активної речовини перебуває в розчиненому вигляді. У разі контакту цієї лікарської форми з водою відбувається швидке розчинення капсули — вивільняється щільний жировий вміст. ІТ виділяється з нього шляхом дифузії внаслідок контакту з водним розчином.

Після вивільнення розчинена фракція ІТ через амфіфільний наповнювач (гелюцир) і ПАР (СПАН) утворює тонкодисперсну емульсію. Нова форма має вищий показник розчинення діючої речовини і як наслідок — підвищення кількості розчиненого препарату, доступного для всмоктування у водному середовищі травного каналу.

Це сприяє збільшенню біодоступності ІТ у разі вживання усередину, що визначає досягнення еквівалентного рівня діючої речовини у плазмі крові в нижчій дозі.

Лікарська форма є твердою при температурі навколишнього середовища, тому має назву твердої дисперсії.

Фармакологічні властивості «Акнетіну» вивчено достатньо. Отримані дані не тільки свідчать про еквівалентність препарату, а й демонструють, що розчинену фракцію ІТ в «Акнетіні» збільшено на 13,5 % порівняно з іншими препаратами ІТ.

Доступні дані порівняльних досліджень біодоступності «Акнетіну» й оригінальної форми ІТ, проведених у Франції та Бельгії. Висновки демонструють, що капсула «Акнетіну» 8 мг біоеквівалентна капсулі «Роаккутану» 10 мг, а капсула 16 мг — капсулі 20 мг. Кількість прийнятого усередину за курс терапії ізотретиноїну зменшується на 20 %.

Показовими є результати дослідження, що свідчать про меншу залежність біодоступності «Акнетіну» від вживання їжі, ніж у звичайної форми ІТ [1].

За результатами клінічних досліджень можна визначити переваги «Акнетіну»: зменшення ймовірності виникнення побічних ефектів за рахунок можливості зниження дози на 20 % при збереженні ефективності лікування та зменшення на 50 % кількості неактивного ізотретиноїну в капсули.

«Акнетін» не позбавлений побічних ефектів. Їх виявлено у трьох порівняльних дослідженнях. Препарат абсолютно тератогенний. Не було зафіксовано таких побічних явищ, як нудота і біль у надчеревній ділянці, хоча вони непокоїли 4 % пацієнтів, що приймали звичайну форму ІТ [2].

Слід зазначити, що «Акнетін» виробляється відповідно до світових стандартів якості GMP. Інноваційна технологія LIDOSE робить курс терапії доступнішим за ціною порівняно зі звичайною формою ізотретиноїну, що є в Україні, і цей факт визначає економічну доцільність застосування «Акнетіну».

На кафедрі дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця було проведено дослідження клінічної ефективності препарату «Акнетін» при вугровій хворобі середнього і важкого ступенів, а також у хворих на розацеа.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 47 хворих: 35 — з вугровою хворобою віком від 17 до 32 років (чоловіків — 16, жінок — 19); 12 — з розацеа віком від 25 до 43 років (чоловіків — 5, жінок — 7).

Хворим було роз'яснено можливі побічні ефекти застосування ІТ. Жінки дітородного віку давали згоду на запобігання вагітності за два

тижні до призначення препарату, протягом усього курсу лікування й протягом двох місяців після його закінчення.

На період лікування «Акнетіном» пацієнтам призначали ефективні зволожувальні засоби для шкіри із сонцезахисним фактором не менше ніж 20 SPF, рекомендували не перенавантажувати очі роботою на комп'ютері та переглядом телепередач, при вираженій сухості очей використовувати рідину типу «штучна сльоза», в деяких випадках — відмовитися від носіння контактних лінз, при сухості слизової оболонки носа — використовувати відповідні зволожувальні засоби. Пацієнтам призначали дієту з обмеженням ретинолу та ліпідів. Під час лікування уникали одночасного призначення антибіотиків групи тетрацикліну, оскільки вони можуть спричинити доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію.

Усіх пацієнтів, залучених у дослідження, було комплексно обстежено (розгорнутий аналіз крові, аналіз сечі, біохімічні дослідження крові — білірубін, АСТ, АЛТ, показники «ліпідного дзеркала»), у жінок виконували тест на вагітність перед початком терапії й надалі щомісяця у процесі лікування й через 5 тижнів після, в разі потреби призначали консультацію фахівців суміжних спеціальностей.

За ступенем тяжкості дерматозу хворі на вугрову хворобу розподілилися на такі групи: середньотяжкий ступінь — 21 пацієнт (чоловіків — 9, жінок — 12), тяжкий ступінь (конглобатне акне) — 14 (чоловіків — 7, жінок — 7).

Також під нашим спостереженням перебували 12 пацієнтів з папуло-пустульозною формою розацеа. Тривалість захворювання варіювала від 3 до понад 10 років.

Результати та обговорення

Усім пацієнтам призначали препарат «Акнетін» як засіб системної терапії з індивідуальним дозуванням відповідно до тяжкості перебігу та клінічних особливостей: 0,4 мг/(кг·добу) — при середньотяжкому перебігу ВХ та при папуло-пустульозній формі розацеа; 0,4–0,8 мг/(кг·добу) — при тяжкому перебігу акне. Тривалість фармако-терапії становила від 4 до 8 міс залежно від добо-вої дози.

У 18 (51,4 %) випадках ВХ на третьому тижні терапії з'явилися нові поодинокі пустули. Хворих було заздалегідь попереджено, що загострення на початку лікування є звичайним явищем. Додаткових лікарських засобів не призначали. Запальні елементи висипки регресували протягом 4–10 днів. Усі пацієнти вже наприкінці першого місяця лікування спостерігали помітне зменшення сальності шкіри та кількості висипів

незапального характеру (відкритих і закритих комедонів). Подальші результати лікування оцінювали в середині курсу лікування (через 2–4 міс відповідно). Запальні елементи висипки (папули, пустули, вузли) регресували без утворення рубців, окрім того, продовжувалося очищення шкіри від комедонів.

Індивідуальний курс лікування із застосуванням препарату «Акнетін» у пацієнтів коливався від 4 до 8 міс. Потрібно зазначити, що вже після 2–4 міс індивідуалізованого курсу терапії відбувся регрес 80–90 % патологічних елементів висипки у 32 пацієнтів (91,4 %). Але для досягнення ремісії пацієнти із середньотяжкою і тяжкою формами акне продовжували терапію препаратом «Акнетін» до досягнення кумулятивної дози 100–120 мг/кг.

У хворих на розацеа позитивний клінічний результат виявився вже після першого місяця прийому «Акнетіну».

Усі 47 пацієнтів пройшли повний індивідуалізований курс терапії препаратом «Акнетін», що дало змогу досягти клінічного одужання.

В одного пацієнта (2,1 %), якого лікували з приводу тяжкої форми акне, через 5 міс стався рецидив, але клінічні вияви захворювання визначались як середньотяжка форма перебігу акне. Цьому пацієнтові було призначено додаткову терапію місцевими ретиноїдами, що сприяло досягненню позитивного клінічного ефекту.

У динаміці лікування в усіх пацієнтів були хейліт і сухість шкіри різного ступеня. З метою їх зменшення пацієнтам призначали місцеві зволожувальні засоби. Такі вияви оцінюються як своєрідний маркер контролю призначеної терапевтичної дози «Акнетіну», тому не були приводом для її зниження.

Сухість слизової оболонки носа виявлено у 9 (19,1 %) пацієнтів, їм додатково було призначе-

но зволожувальні спреї для носа (ізотонічні розчини морської води). Сухість кон'юнктиви зареєстровано у 5 (10,6 %) хворих, що потребувало застосування препаратів штучної сльози. Помірний біль у м'язах непокоїв 4 (8,5 %) пацієнтів. Потреби у призначенні додаткових препаратів для зменшення болю не було, ці вияви мали тимчасовий характер.

Аналіз біохімічних показників крові у 4 (8,5 %) пацієнтів засвідчив незначне збільшення рівня трансаміназ після першого місяця прийому препарату. Загальноклінічний аналіз крові у 3 (6,3 %) пацієнтів показав незначне підвищення ШОЄ. Спеціально дозу препарату не коригували. Всі відхилення в аналізах були транзиторними, і прийшли в норму вже на другому – третьому місяці лікування (на час повторного візиту пацієнта). В жодному випадку не було потреби припинити лікування препаратом. Добова доза залишилася на рівні 0,4–0,5 мг/кг.

Пацієнтам з нормальними результатами біохімічних показників крові, визначених у динаміці лікування, добову дозу збільшували до 0,8 мг/кг для скорочення тривалості курсу лікування препаратом «Акнетін».

Висновки

Таким чином, згідно з літературними даними та за результатами власних клінічних досліджень доведено, що ізотретиноїн є препаратом вибору для лікування вугрової хвороби у випадках тяжкого й середньотяжкого перебігу запального процесу.

Ізотретиноїн також може успішно застосовуватися в терапії папуло-пустульозних форм розацеа.

Новітній препарат ізотретиноїну «Акнетін» виявив високу терапевтичну ефективність, його добре переносять хворі на вугрову хворобу та розацеа.

Список літератури

1. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А., Платонов В.В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью и постакне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2010. – № 3 (38). – С. 89–94.
2. Волкова Е.Н., Есимбиева М.Л., Ландышева К.А., Лебедева С.В. Акнетин – инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения // Клини. иммунол., аллергол., инфектол. – 2011. – № 1. – С. 84–89.
3. Goilnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne // J. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 49. – S1-37.
4. Guy R., Kealey T. Modelling the infundibulum in acne // Dermatol. – 1998. – Vol. 196. – P. 32–37.
5. Hautatzt. – 2008. – N 59. – P. 579–589.
6. Hocffler U. Enzymatic and hemolytic properties of Propionibacterium acnes and related bacteria // J. Clin. Microbiol. – 1977. – Vol. 6. – P. 555–558.
7. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G. et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation // J. Invest. Dermatol. – 2003. – Vol. 121. – P. 20–27.
8. Jung Y.S., Matsumoto S.E., Yamashita M. et al. Propionibacterium Acnes acts as an adjuvant in in vitro immunization of human peripheral blood mononuclear cells // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2007. – Vol. 71. – P. 1963–1969.
9. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // Dermatol. – 2005. – Vol. 211. – P. 193–198.

10. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R. et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // *J. Immunol.*— 2002.— Vol. 169.— P. 1535–1541.
11. Kloppenburg M., Verweij C.L., Miltenburg A.M. et al. The influence of tetracyclines on T cell activation // *Clin. Exp. Immunol.*— 1995.— Vol. 102.— P. 635–641.
12. Kurokawa L., Mayer-da-Silva A., Gollnick H., Orfonos C.E. Monoclonal antibody labeling for cytokeratins and filaggrin in the human pilosebaceous unit of normal, seborrhoeic and acne skin // *J. Invest. Dermatol.*— 1988.— Vol. 91.— P. 566–571.
13. Kuwahara K., Kitazawa T., Kitagaki H. et al. Nadifloxacin, an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes // *J. Dermatol. Sci.*— 2005.— Vol. 38.— P. 47–55.
14. Layton A.M., Morris C., Cunliffe W.J., Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris // *Exp. Dermatol.*— 1998.— Vol. 7.— P. 191–197.
15. Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336.— P. 1156–1162.
16. Mouser P.E., Baker B.S., Seaton E.D., Chu A.C. Propionibacterium acnes-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris // *J. Invest. Dermatol.*— 2003.— Vol. 121.— P. 1226–1228.
17. Plewig G., Kligman. *Acne & rosacea*, 3rd ed.— Berlin: Springer, 2002.
18. Thiboutot D.M., Knaggs H., Gilliland K., Hagari S. Activity of type 1 5 Alpha reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis // *Br. J. Dermatol.*— 1997.— Vol. 136.— P. 166–171.
19. Tsutsui H., Yoshimoto T., Hayashi N. et al. Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models // *Immunol. Rev.*— 2004.— Vol. 202.— P. 115–138.
20. Yamanaka K., Tanaka M., Tsutsui H. et al. Skinspecific caspase-1-transgenic mice show cutaneous apoptosis and preendotoxin shock condition with a high serum level of IL-18 // *J. Immunol.*— 2000.— Vol. 165.— P. 997–1003.
21. Yoshimoto T., Takeda K., Tanaka T. et al. IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN-gamma production // *J. Immunol.*— 1998.— Vol. 161.— P. 3400–3407.
22. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M. et al. What is the pathogenesis of acne? // *Exp. Dermatol.*— 2005.— Vol. 14.— P. 143–152.

Е.Н. Шупенько, В.И. Степаненко, В.В. Короленко

Перспективы ведения пациентов с акне с применением системных ретиноидов

В статье представлены результаты анализа данных современной литературы и оригинальных клинических наблюдений по применению системного ретиноидного препарата «Акнетин» при акне. Показана высокая эффективность препарата и хорошая переносимость его пациентами.

O.M. Shupenko, V.I. Stepanenko, V.V. Korolenko

Prospects of the management of patients with acne using systemic retinoids

Results of the modern literature data analysis and original clinical observation on using of systemic retinoid – *Acnetin* in patients with acne presented in the article. High efficiency and good tolerance of such medicine are shown. □

А. Бонифаз, А. Саул
Главный госпиталь Мехико, Мексика

Сравнительное исследование тербинафина 1 % в форме геля и 2 % крема кетоконазола в лечении пахового дерматомикоза и дерматомикоза гладкой кожи*

Ключевые слова

Тербинафин, гель, кетоконазол, дерматомикоз.

Методы лечения дерматомикоза гладкой кожи и пахового дерматомикоза крайне разнообразны. Современные схемы лечения включают местное применение таких имидазолов, как клотримазол, миконазол, кетоконазол и других, которые обеспечивают высокий процент излечения, но требуют разного времени лечения — от 2 до 6 нед.

Тербинафин, синтетический аллиламин широкого спектра действия, имеющий высокую активность в отношении большинства дерматофитов, можно применять системно или местно. Местный препарат в виде 1 % крема широко использовали для коротких периодов лечения (обычно один раз в сутки в течение недели), и получали высокий процент излечения (80—90 %) [1, 2, 6, 7, 11, 12].

Недавно были разработаны две новые лекарственные формы тербинафина, специально для нанесения на обширные области кожи и волосяной части тела [3]:

- 1 % раствор и
- 1 % гель (DermGel).

Faergemann и др. [5] показали, что нанесение геля:

- создает высокую концентрацию лекарства в коже, включая роговой слой;

- позволяет достичь концентрации для большинства дерматофитов значительно выше минимальной ингибирующей концентрации.

Кроме того, большое время выведения тербинафина позволяет поддерживать его действие в течение еще 2—3 недель после местного нанесения в течение одной недели.

Методы

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование 65 пациентов в возрасте 12—79 лет в Службе дерматологии Больницы общего профиля в Мехико.

У всех пациентов был клинически и микологически подтвержденный дерматомикоз гладкой кожи и паховый дерматомикоз. Пациенты включены в исследование и случайным образом распределены в одну из двух групп лечения: одна группа принимала тербинафин 1 % в виде геля, а вторая — 2 % крем кетоконазола. Пациенты не получали местного противогрибкового лечения в предшествующие 15 дней и системных противогрибковых средств за 2 месяца до исследования.

Из исследования были исключены пациенты с хроническими заболеваниями или процессами (изменения в крови или в печени, снижение иммунитета), беременные или кормящие женщины, а также пациенты с известной гиперчувствительностью к тербинафину, кетоконазолу или каким-либо другим компонентам данного препарата.

* Bonifaz A., Saúl A. Comparative study between terbinafine 1 % emulsion-gel versus ketoconazole 2 % cream in tinea cruris and tinea corporis // Eur. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 10, N 2.— P. 107—109.

Препарат в виде 1 % геля наносили один раз в день в течение одной недели (7 дней) пациентам в группе лечения тербинафином, а 2 % крем — в течение двух недель (14 дней) в группе лечения кетоконазолом.

Полную клиническую оценку основных признаков и симптомов, а также микологические тесты (обработка КОН и посева) проводили во время визита 1 (исходный уровень), во время визита в конце лечения (7 или 14 дней для групп тербинафина или кетоконазола соответственно) и через 15 дней после последнего нанесения исследуемых лекарств (контрольное наблюдение). Во время каждого визита записывали возможные побочные реакции, переносимость и косметическую приемлемость.

Статистический анализ в конце исследования включал: точный критерий Фишера (χ^2), а также критерий Кохрана — Мантеля — Гензеля (X_{M-H}) для качественных переменных, Т-критерий Стьюдента (t) и размах значений критерия Вилкоксона (z) для количественных переменных.

Результаты

Исследуемая выборка (n = 65) включала 39 мужчин и 26 женщин, самый младший пациент имел возраст 12, а самый старший — 79 лет, средний возраст составил 37,1 года. Демографические характеристики обеих групп исследования были одинаковыми за исключением пола, поскольку в группе лечения кетоконазолом преобладали мужчины (24/32).

В табл. 1 суммированы основные демографические данные, а также возбудители заболевания, выделенные из культур, полученных из образцов, которые были отобраны у пациентов во время визита на исходном уровне.

В обеих группах отчетливо преобладал *Trichophyton rubrum*, который был наиболее часто выделяемым возбудителем; он выявлен у 72,8 % пациентов в группе лечения гелем тербинафина 1 % и у 84,4 % — в группе лечения кремом кетоконазола 2 %.

Распределение дерматомикоза гладкой кожи и пахового дерматомикоза в двух группах лечения было очень сходным (35/30).

Проведена оценка всех значимых клинических признаков и симптомов. Значимых различий между группами не обнаружено.

Однако микологическая оценка показала статистически значимую разницу (p = 0,027) в пользу тербинафина по сравнению с кетоконазолом. Подобное различие (p = 0,002) было обнаружено при суммарной оценке, которая представляла собой сумму клинических и микологических данных.

При оценке в конце лечения получены следующие микологические результаты:

- в группе лечения гелем тербинафина 1 % отмечено 6 положительных результатов с обработкой КОН и 3 положительных посева (2 *Microsporum canis* и 1 *Candida albicans*);
- в группе лечения кетоконазолом обнаружены 11 положительных результатов с обработкой КОН и 7 положительных посевов (все *T. rubrum*).

В конце периода контрольного наблюдения (15 дней после последнего нанесения каждого из контрольных препаратов), в группе тербинафина обнаружены 2 положительных результата с обработкой КОН и 1 положительный посев (*M. canis*), а в группе кетоконазола — 9 положительных результатов с обработкой КОН и 5 положительных посевов (*T. rubrum*); эта разница была статистически значима (p = 0,027).

Хотя в группе лечения гелем тербинафина был только один случай (3 %) побочной реакции по сравнению с тремя случаями в группе лечения кремом кетоконазола (9 %), эта разница не была статистически значимой. Все побочные реакции представляли явления контактного дерматита и были связаны с исследуемыми лекарствами или компонентами, входящими в их состав; все реакции были слабыми и только в одном случае потребовалось прекращение лечения.

Таблица 1. Демографические данные и этиология

Показатель	Тербинафина гель 1 %	Кетоконазола крем 2 %	p
Возраст, годы	13–79	13–69	0,522
Средний	38,5	35,8	
Пол			0,015
Мужчины	15 (45,5 %)	24 (75,0 %)	
Женщины	18 (54,6 %)	8 (25,0 %)	
Дерматомикоз			0,145
Паховый	15 (45,5 %)	15 (46,8 %)	
Гладкой кожи	18 (54,6 %)	17 (53,2 %)	
Этиология			
<i>T. rubrum</i>	24 (72,8 %)	27 (84,4 %)	
<i>M. canis</i>	6 (18,2 %)	2 (6,2 %)	
<i>E. floccosum</i>	1 (3,0 %)	0	
<i>T. tonsurans</i>	1 (3,0 %)	0	
<i>T. mentagrophytes</i>	0	1 (3,2 %)	
<i>T. rubrum</i> + <i>C. albicans</i>	1 (3,0 %)	2 (6,2 %)	
Всего	33 (100 %)	32 (100 %)	

По оценкам самих пациентов, переносимость исследуемого препарата была отличной у 32/33 (97 %) и умеренной — у 1/33 (3 %) в группе тербинафина. А в группе кетоконазола 21/32 (65 %) пациента оценивали переносимость исследуемого лекарства как отличную, 7/32 (22 %) — как хорошую, 3/32 (9 %) — как умеренную и 1/32 (4 %) — как плохую.

В целом тербинафина гель пациенты переносили ($p = 0,003$) значительно лучше, чем кетоконазола крем.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что тербинафин гель значительно более эффективен, чем кетоконазола крем, несмотря на то, что первый наносили в течение 1 нед, а второй — 2 нед.

Мы решили сравнить гель тербинафина с кремом кетоконазола по двум основным причинам: ранее сообщалось, что тербинафин является очень эффективным местным противогрибковым средством для кратковременного лечения [2, 3, 12], а кетоконазол, препарат для местного применения, многие исследователи рассматривают как стандарт терапии.

Снижение признаков и симптомов дерматомикоза было одинаковым в обеих группах лечения исследования без каких-либо значимых различий между ними; в обеих группах наблюдали снижение более чем 50 % клинических характеристик к середине периода исследования.

Это снижение проявлялось через более короткий период времени в группе тербинафина, возможно, вследствие более короткого времени, требующегося для лечения тербинафином.

Хотя демографические характеристики двух групп лечения в этом исследовании были сходными, в группе кетоконазола значительно преобладали пациенты мужского пола; мы считаем, что это не влияет на интерпретацию результатов, поскольку распределение типов дерматомикозов (гладкой кожи и пахового) было одинаковым в обеих группах лечения (см. табл. 1).

В первых клинических исследованиях тербинафина 1 % в виде геля, в которых его использовали для лечения разноцветного лишая, были получены данные о высоком проценте излечения и хорошей переносимости [4]. Недавно опубликованы результаты двух сходных с настоящим исследований [9, 10], которые коррелируют с полученными нами данными. Например, J.S. Heerden и соавт. [10] в исследованиях получили 85 % микологического излечения и 59 % полного излечения; наши результаты несколько лучшие — 94 и 72 % соответственно (табл. 2).

Примечательно, что обе группы были сходны в отношении возбудителя: чаще всего выделялся *T. rubrum*, вторым по частоте был *M. canis*. При оценке в период контрольного наблюдения получено 5 положительных посевов *T. rubrum* в группе кетоконазола и только один положительный посев *M. canis* в группе тербинафина.

Статистически значимые различия показывают, что тербинафин более эффективен, чем кетоконазол в лечении инфекции, вызванной *T. rubrum*, и несколько менее эффективен при микозах, вызванных *M. canis*.

Действительно, было показано, что тербинафин менее эффективен в отношении последнего возбудителя [12], особенно при дерматомикозе волосистой части головы, для которого мы предлагаем применять тербинафин в два раза дольше рекомендованного времени: такая мера может увеличить вероятность полного излечения от этого дерматофита.

Мы полагаем, что превосходную эффективность схемы кратковременного лечения тербинафином 1 % в виде геля, которая выше эффективности, достигаемой при использовании крема и геля [4, 6, 7], обеспечивают широкий спектр действия препарата и его способность быстро проникать и оставаться в кератинизированных тканях.

Тербинафин обычно хорошо переносился и был косметически приемлем.

У одного пациента, прошедшего курс лечения тербинафином, развилась побочная реакция в форме контактного дерматита. Ранее такую реак-

Таблица 2. Эффективность: сравнение двух групп лечения

Эффективность	Клиническая		Микологическая		Суммарная (клиническая + микологическая)	
	Тербинафин	Кетоконазол	Тербинафин	Кетоконазол	Тербинафин	Кетоконазол
Излечение	21 (63 %)	12 (37 %)	31 (94 %)	22 (69 %)	24 (72 %)	10 (31 %)
Улучшение	11 (32 %)	19 (63 %)	1 (3 %)	4 (12 %)	8 (24 %)	20 (63 %)
Неудача	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (3 %)	6 (19 %)	1 (3 %)	2 (6 %)
p	0,088		0,027		0,002	

цію не наблюдали [9–11]. Этот пациент получал сопутствующее лечение карбамазепином — лекарством, которое, по нашему опыту, в случае применения с различными местными противогрибковыми средствами вызывает побочные реакции по типу контактного дерматита, а также пигментацию кожи при комбинации его с кремом тербинафина и системными азолами (флуконазолом и итраконазолом). Поэтому мы считаем, что наблюдаемая побочная реакция могла быть вызвана карбамазепином.

Крем кетоконазола вызвал 3 случая дерматита; некоторые авторы предполагают, что это вызвано носителем, а не самим действующим ингредиентом.

Выводы

Лечение в течение первой недели препаратом тербинафина 1 % в виде геля, наносимым один раз в день, значительно более эффективно при дерматомикозе гладкой кожи и пахового дерматомикоза, чем кетоконазола крем 2 %, применяемый один раз в день в течение двух недель.

Оба препарата хорошо переносят пациенты.

Тербинафина 1 % гель имеет более предпочтительные косметические характеристики, чем кетоконазол.

Оба лекарства вызывают мало побочных реакций в виде контактного дерматита.

Большинство побочных реакций (3/4) отмечено в группе лечения кетоконазолом.

Статья предоставлена представительством компании «Новартис Консьюмер Хелт Сервисес С.А.» в Украине

Список литературы

1. Clynton Y.M. Активность тербинафина in vitro // Clin. Exp. Dermatol.— 1989.— Vol. 14.— P. 101–103.
2. Evans E.G., Seaman R.A., James I.G. Кратковременное лечение 1 % кремом тербинафина инфекций кожи, вызванных дерматофитами // Br. J. Dermatol.— 1994.— Vol. 130.— P. 83–87.
3. Evans E.G.V. Местное лечение тербинафином (Ламизил) поверхностных микозов: Высокий процент излечения при кратковременном лечении // J. Dermatol. Treat.— 1998.— Vol. 9 (suppl. 1).— P. S13–6.
4. Faergemann J., Hersle K., Nordin P. et al. Разноцветный лишай: клинический опыт применения крема ламизила и кожного геля ламизила // Dermatology.— 1997.— Vol. 194 (suppl. 1).— P. 19–21.
5. Faergemann J., Zehender H., Boukhabza A. Сравнение содержания тербинафина в роговом слое и в дерме-эпидерме (без рогового слоя) после местного или местного в сочетании с приемом внутрь лечения здоровых добровольцев // J. Eur. Acad. Derm. Vener.— 1995.— Vol. 5 (suppl. 1).— P. S94 (abs. 016).
6. Greer D.L., Jolly H.W. Местное лечение пахового дерматомикоза тербинафином // J. Am. Acad. Dermatol.— 1990.— Vol. 23.— P. 800–804.
7. Gupta A.K., Souder D., Shear N.H. Противогрибковые агенты: обзор. Ч. 1 // J. Am. Acad. Dermatol.— 1994.— Vol. 30.— P. 677–698.
8. Gupta A.K., Shear N.H. Модернизация тербинафина // J. Am. Acad. Dermatol.— 1997.— Vol. 37.— P. 979–988.
9. Lebwohl M., Hall M. Раствор (1 %) и эмульсионный гель тербинафина: два новых препарата для лечения дерматомикоза стоп и дерматомикоза гладкой кожи/пахового в течение одной недели.— Abstracts. World Congress of Dermatology. Sydney, 1997.— P. 51–77.
10. Van Heerden J.S., Vismer H.F. Дерматомикоз гладкой кожи/паховый: Новые возможности лечения // Dermatology.— 1997.— Vol. 194 (suppl. 1).— P. 14–18.
11. Villars V., Jones T.C. Клиническая эффективность и переносимость тербинафина (Ламизил). Новое местное и системное фунгицидное средство для лечения дерматомикозов // Clin. Exp. Dermatol.— 1989.— Vol. 14.— P. 124–127.
12. Zaias N., Sermon B., Cordero C.N. et al. Эффективность режима применения 1 % крема тербинафина один раз в день в течение 1 недели при лечении пахового дерматомикоза и дерматомикоза гладкой кожи // J. Am. Acad. Dermatol.— 1993.— Vol. 29.— P. 646–648.

А. Боніфаз, А. Саул

Порівняльне дослідження тербінафіну 1 % у вигляді гелю і 2 % крему кетоконазолу в лікуванні пахового дерматомикозу та дерматомикозу гладенької шкіри

Проведено відкрите проспективне порівняльне паралельне дослідження за участю 65 пацієнтів для оцінки ефективності та безпечності місцевого застосування тербінафіну 1 % у вигляді гелю і 2 % крему кетоконазолу в лікуванні дерматомикозу гладенької шкіри та пахового дерматомикозу. Тербінафіну гель наносили один раз на добу протягом 1 тижня, а кетоконазолу крем — один раз на добу 2 тижні. Контрольне спостереження пацієнтів проводили протягом двох тижнів. Ефективність і без-

печність оцінювали у 33 пацієнтів групи тербінафіну і 32 пацієнтів групи кетоконазолу. В кінці дослідження мікологічне вилікування становило: 94 % — для тербінафіну гелю; 69 % — для кетоконазолу крему ($p = 0,027$). Сумарну клінічну і мікологічну оцінку отримано для 72 % пацієнтів, які застосовували тербінафіну гель, та 31 % пацієнтів, що застосовували кетоконазолу крем ($p = 0,002$). Побічні дії, подібні до контактного дерматиту, спостерігалися у чотирьох пацієнтів (1 — у групі тербінафіну і 3 — в групі кетоконазолу). Дослідження продемонструвало, що при дерматомікозі гладенької шкіри та паховому дерматомікозі тижневий курс лікування тербінафіном 1 % у вигляді гелю значно ефективніше за терапію кетоконазолу кремом 2 % як за клінічними та мікологічними показниками, так і за безпечністю застосування.

A. Bonifaz, A. Saúl

Comparative study between terbinafine 1 % emulsion-gel versus ketoconazole 2 % cream in tinea cruris and tinea corporis

An open, prospective, comparative, randomised and parallel-group study of 65 patients was conducted to evaluate the efficacy and safety of topical 1 % emulsion-gel of terbinafine versus 2 % ketoconazole cream in the treatment of tinea corporis and tinea cruris. Treatment for terbinafine emulsion-gel was applied once daily for 1 week, whereas ketoconazole cream was applied once daily for 2 weeks; patients were followed for 2 weeks. 33 patients in the terbinafine group and 32 in the ketoconazole group were evaluated for efficacy and safety. At the end of the study, rates of mycological cure were 94% for terbinafine emulsion-gel and 69 % for ketoconazole cream ($p = 0.027$). A clinical and mycological overall evaluation was obtained for 72 % of patients receiving terbinafine emulsion gel and 31 % of patients receiving ketoconazole cream ($p = 0.002$). A total of 4 patients (1 in the terbinafine group and 3 in the ketoconazole group) had contact dermatitis-like side effects. We conclude that a 1-week course of terbinafine 1% emulsion-gel is significantly more effective than ketoconazole 2 % cream in the treatment of tinea corporis and tinea cruris as regards clinical and mycological cure and treatment safety. □



Л.Д. Калюжна, Н.М. Нечипоренко

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Сифілітична інфекція у ВІЛ-інфікованих вагітних: вплив асоційованої інфекції на перебіг вагітності та перинатальні ускладнення

Ключові слова

Вагітність, сифілітична інфекція, ВІЛ-інфекція, перинатальні ускладнення.

Результати соціальних і медичних досліджень свідчать про виражену тенденцію до підвищення сексуальної активності людей, і особливо молоді, в усьому світі. За даними аналізу сексуальної поведінки підлітків в Україні, в 16,9 % випадків юнаки і дівчата починають статеве життя у віці до 15 років. А дані аналізу сексуальної поведінки осіб з венеричними захворюваннями свідчать, що саме ранній початок статевого життя лежить в основі поширення цієї патології [7].

Багато авторів указують на неоднакову поширеність сифілісу в різних віково-статевих групах з перевагою у групі жінок віком 20–40 років [4, 15]. Особливе епідеміологічне значення має рівень виявлення сифілісу серед вагітних, адже він свідчить про рівень поширеності інфекції у загальній популяції і популяції жінок дітородного віку, а також впливає на показники вродженого сифілісу [14, 26].

Найбільшу питому вагу серед епідеміологічних випадків становлять діти, які народились у матерів, що не перебували під допологовим спостереженням (48,9 %). Частка мертвороджень і викиднів у жінок, хворих на сифіліс, становить 24,5 %. Пізно закінчене специфічне лікування є причиною вродженого сифілісу у 8,9 % випадків, незакінчене – у 4,4 % [8, 26].

Актуальними проблемами є і захворювання на сифіліс вагітних, і початок вагітності на тлі сифілітичної інфекції. Незважаючи на те, що особливості перебігу вагітності і сифілітичної інфекції залежать від терміну вагітності, активності та стадії захворювання, більшість авторів

вказують на несприятливий взаємовплив вагітності і сифілісу [13, 33].

Вагітність впливає на патогенез сифілісу і ефективність лікування. Сифілітичну інфекцію у вагітної слід розглядати як захворювання двох істот: матері і плода. Одні автори вважають, що вагітність посилює перебіг сифілісу, обтяжуючи характер його зовнішніх виявів, інші стверджують, що вагітність пригнічує сифілітичний процес, сприяє безсимптомному його перебігу [19].

Багато авторів відзначають, що особливостями сифілісу на сучасному етапі є переважання прихованих, стертих, рецидивних його форм [15] та малосимптомний перебіг сифілітичної інфекції у вагітних, що може супроводжуватися токсикозом, анемією, передчасними пологами, слабкістю родової діяльності та атонічними кровотечами [11]. Висловлюється припущення, що переважання прихованих форм сифілісу у вагітних може свідчити про те, що вагітність пригнічує активні вияви сифілітичної інфекції та подовжує її інкубаційний період [1, 8].

Наукові дані про патологію вагітності при сифілісі суперечливі. Найчастішими ускладненнями при сифілітичній інфекції є анемія, токсикоз вагітних (15–26 %), гестоз (10–26,3 %), прееклампсія (до 13,6 %), багатоводдя (6,6 %), маловоддя (3 %), загроза викидня (9–17,5 %), передчасне відшарування плаценти і передчасні пологи (до 11 %), самовільні викидні (7,5 %), пізні викидні (5–16 %), мертвородження (8,9 %) [1, 8, 11, 34].

В основі більшості порушень перебігу вагітності при сифілісі лежить ураження плаценти. Важливою формою патології плаценти при сифілітичній інфекції є хронічна плацентарна недостатність, формування якої найбільшою мірою зумовлено запальними процесами, характер змін яких залежить від терміну, шляху зараження та стадії сифілісу. Хронічна плацентарна недостатність призводить до порушення транспортної, пластичної та гормональної функції плаценти. Функція плаценти стає неадекватною потребам плода, що може спричинити затримку внутрішньоутробного розвитку плода, перинатальної енцефалопатії, внутрішньоутробної гіпоксії з реалізацією в асфіксію новонародженого [10, 25].

Прогноз виходу вагітності залежить від стадії захворювання на сифіліс, терміну вагітності, а також адекватності та своєчасності специфічної терапії [12]. Сучасні методи лікування з високою ймовірністю запобігають розвитку вродженого сифілісу, однак складно передбачити частоту виникнення таких ускладнень, як гіпотрофія, гематологічні порушення. Нез'ясованим лишається генез перинатальної енцефалопатії, що зустрічається у більшості новонароджених, які внутрішньоутробно перенесли сифіліс, а також віддалені наслідки патоморфологічних порушень антенатального розвитку при цьому захворюванні [5, 39].

ВІЛ-інфекція — тривала інфекційна хвороба, що розвивається внаслідок інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) та характеризується прогресуючим ураженням імунної системи, кінцевою стадією якої є синдром набутого імунного дефіциту (СНІД) [21].

Аналіз домінантних шляхів передачі ВІЛ продемонстрував, що з 1995 до 2007 року основним шляхом передачі збудника був парентеральний, переважно під час уведення наркотичних речовин ін'єкційним шляхом [2]. У 2008 році частка статевого шляху передачі ВІЛ перевищила (до 45 %) парентеральний (до 33,8 %). Поширення гетеросексуального шляху передачі та зростання кількості ВІЛ-інфікованих жінок дитородного віку спричинило поступове збільшення кількості дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями [3, 6].

У всіх без винятку жінок імунна функція в період вагітності пригнічується [1]. В початковий період вагітності знижуються рівні імуноглобулінів, компонентів системи компліменту, значно послаблюється клітинний імунітет. Ці природні зміни призводять до побоювань, що у ВІЛ-інфікованих жінок вагітність може прискорити розвиток ВІЛ-інфекції. Перші звіти про перебіг вагітності у ВІЛ-інфікованих ніби підтверджували це [27]. Однак дослідження інших вчених цих результатів не під-

твердили [30]. Розбіжності пояснюються тим, що вивчення впливу ВІЛ-інфекції на перебіг вагітності та акушерські ускладнення є вкрай складним. Труднощі визначаються широким спектром обтяжливих факторів, що безпосередньо не пов'язані з ВІЛ-інфекцією, однак часто її супроводжують (статеві інфекції, вживання наркотиків, погане харчування, низький рівень матеріального забезпечення), а також патологічних процесів, якими ускладнюється ВІЛ-інфекція (онкологічні захворювання і, безумовно, опортуністичні інфекції) [16, 29, 36]. Проте в низці досліджень несприятливий результат вагітності у ВІЛ-інфікованих спостерігається дедалі частіше, зокрема й ускладнення як на ранніх, так і на пізніх термінах вагітності [31].

Встановлено, що більшість акушерських і перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих пов'язані з інфекціями, що передаються статевим шляхом, частота яких у 2,5 рази вища, ніж у вагітних в популяції. У цих випадках виявляються зазвичай такі збудники як *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, а також *Herpes zoster* [41].

Під час вивчення впливу перинатальної ВІЛ-інфекції на розвиток дитини отримано суперечливі дані. Деякі дослідники не знаходять різниці у фізичному розвитку перинатально інфікованих і неінфікованих дітей. Але інші встановили, що в таких дітей у період новонародження частіше, ніж у контрольній групі, реєструють внутрішньоутробну гіпоксію, порушення мозкового кровообігу, гострий обструктивний синдром, перинатальну енцефалопатію, недоношеність. Пізніше долучаються часті ГРВІ, анемії, пневмонії, алергійні дерматити, гіпотрофія [22]. Виявлено взаємозв'язок між відставанням у фізичному розвитку дітей та поганим доглядом за ними, низьким соціально-економічним станом сім'ї, наркотичною залежністю матерів під час вагітності [23]. Проте інші дослідники вважають, що навіть ВІЛ-серонегативні діти, народжені ВІЛ-інфікованими матерями, є неповноцінними і потребують диспансеризації [22]. Частина дослідників не знайшла відмінностей у моторному, розумовому розвитку та неврологічному статусі неінфікованих дітей від серопозитивних і серонегативних ВІЛ-матерів [17]. Інші автори вказують на високі показники смертності серед дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками, що зумовлено насамперед тим, що в цих дітей частіше виявляють різні тяжкі інфекції з подальшим летальним кінцем [18].

Особливістю ВІЛ-інфекції є складність проведення і тривалість етапів медичної реабілітації та неможливість повного відновлення здоров'я

навіть у разі вчасного початку всіх лікувальних заходів, що пояснюється порушенням механізмів адаптації організму на різних рівнях. Раннє виявлення ВІЛ та вчасне призначення антиретровірусних препаратів (АРВП) є важливими умовами тривалої та ефективної терапії, і, відповідно, прогнозу для життя пацієнта [24].

Інфікування жінки в період вагітності або до її настання може негативно вплинути на перебіг вагітності, розвиток ембріона і плода, пологи [1]. Інфекційний процес відіграє важливу роль у розвитку ускладнень вагітності (самовільний аборт, вагітність, що не розвивається, плацентарна недостатність, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода і його гіпоксія, вад розвитку плода, передчасні пологи, аномалії передлежання плаценти, внутрішньоутробне інфікування та антенатальна загибель плода) та пологів (невчасне вилиття навколоплідних вод, аномалії родової діяльності, гостра гіпоксія плода, аномалії відокремлення посліду, кровотечі). Водночас стан вагітності нерідко несприятливо позначається на самому інфекційному процесі, призводить до загострення хронічних інфекцій, збільшення небезпеки виникнення ускладнених форм захворювання [20]. Це, з одного боку, зумовлено тропізмом збудників (особливо вірусних) до певних ембріональних тканин, а також тим, що клітини плода з їхнім високим рівнем метаболізму та енергообміну є ідеальним середовищем для реплікації мікробів (саме цим і пояснюється велика схожість ембріо- і фетопатій, спричинених різними інфекційними агентами). З іншого боку, відсутність чітких паралелей між тяжкістю інфекційного процесу і станом плода пояснюється універсальною реакцією плаценти на всі ушкоджувальні чинники розвитком плацентарної недостатності. Як продемонстрував В.Є. Радзинський [20], на ранньому етапі під впливом одного або кількох ушкоджувальних чинників відбувається активація функцій плаценти і підвищення компенсаторних процесів. Однак за тривалого або повторного патогенного впливу (наприклад, хронічної рецидивуючої інфекції) надмірна активація діяльності плаценти і напруження всіх компенсаторних механізмів змінюється зривом компенсації, стадією дезорганізації і пригніченням основних її функцій з розвитком деструктивних процесів [8, 20, 25]. Розвивається хронічна плацентарна недостатність. До особливостей плацентарної недостатності при інфекційно-запальних захворюваннях належать: ступінь токсемії, розлади метаболізму, глибокі циркуляторні порушення в системі мати — плацента — плід. Важливе значення мають вид збудника, його вірулентність, шляхи проникнення мікроорганізму від матері до плода, тропізм

інфекту до плаценти, органів і тканин плода, захисні резерви матері та плода [25].

Інфекційні захворювання в репродуктивному каналі підвищують імовірність проникнення вірусів через слизові оболонки й тим самим сприяють зараженню ВІЛ-інфекцією. Особливу небезпеку в плані зараження на ВІЛ становлять ППСШ, що супроводжуються появою виразок на статевих органах (шанкроїд, сифіліс або герпес) [42]. Ризик зараження ВІЛ-інфекцією при цій патології, за оцінками різних дослідників, підвищується в 2—5 разів [6], у 18 разів [16], у 50—300 разів під час кожного незахищеного статевих контакту [9].

Сифіліс і ВІЛ передаються статевим шляхом, тому буває одночасне інфікування ними [16, 37]. Це призводить до кількох проблем. По-перше, трепонеми — збудники сифілісу — без лікування можуть атакувати різні органи і системи організму, включаючи мозок, шкіру, легені та серце. У людей з ВІЛ-інфекцією сифіліс у середньому прогресує значно швидше, і трепонеми поширюються в організмі з незвично високою швидкістю. У деяких випадках в людей з ВІЛ уже на ранній стадії захворювання розвивається нейросифіліс [16]. Трепонеми, своєю чергою, негативно впливають на імунну систему, внаслідок інфікування на сифіліс у людей з ВІЛ може зменшитися рівень клітин CD4 [32].

З іншого боку, імунна система відіграє важливу роль у захисті проти сифілісу. Зниження клітинного та гуморального імунітету при ВІЛ значно послаблює захисні сили організму проти блідої трепонеми, змінюючи тим самим клінічні вияви або природний хід сифілітичної інфекції. В експериментах на тваринах селективні порушення клітинного імунітету скорочують час інкубації сифілісу, сприяють поширенню інфекції та сповільнюють час реабілітації. Окрім того, сифіліс є ко-фактором для горизонтальної (сексуальним шляхом), а також вертикальної (від матері до дитини) передачі ВІЛ-інфекції [37].

Чи змінює ВІЛ-інфекція природний перебіг сифілісу? Це питання лишається дискусійним. На початку епідемії ВІЛ-інфекції були доповіді про те, що ВІЛ-інфекція призводить до агресивнішого перебігу сифілісу [42]. Однак у нещодавніх дослідженнях описано незначні відмінності перебігу сифілісу у ВІЛ-інфікованих та неінфікованих пацієнтів, ключовими моментами цих досліджень є такі твердження [28]:

- сифіліс полегшує здатність до захворювання на ВІЛ внаслідок зміни місцевої і системної імунної активації [16];
- на тлі ВІЛ сифіліс може прогресувати швидше з подальшим агресивнішим перебігом самої ВІЛ-інфекції [37];

- нейросифіліс є поширеним захворюванням серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів і часто перебігає нетипово (наприклад, безсимптомно, з ураженням очей) [38];

- серологічне тестування залишається основним способом діагностування сифілісу як у ВІЛ-інфікованих, так і у неінфікованих пацієнтів [35];

- лікарі мають бути максимально уважними у випадках безсимптомного перебігу сифілісу у ВІЛ-інфікованих осіб і повинні отримувати детальний анамнез, виконувати ретельне медичне обстеження і використовувати клінічні параметри (CD4-клітин і титр RPR) для прийняття рішень щодо проведення додаткових досліджень, зокрема спинномозкової пункції [40];

- лікування сифілісу відповідно до його стадії є однаковим для ВІЛ-інфікованих і неінфікованих пацієнтів [35];

- імунологічні наслідки ВІЛ-інфекції можуть призвести до затримки негативації нетрепонемних серологічних тестів після лікування сифілісу [17];

- для лікування ВІЛ-інфікованих та неінфікованих пацієнтів потрібно використовувати досвід порівняльних клінічних відповідей на терапію результатів лікування цього захворювання в обох групах пацієнтів [35].

Висновки

У сучасних умовах, коли дедалі більше інфекційних захворювань набувають епідемічного і пандемічного характеру, особливо актуальним є вивчення впливу інфекції на перебіг та результати вагітності. Дані, що характеризують частоту і особливості ускладнень вагітності при ВІЛ-інфекції, асоційованій із сифілісом, розрізнені, а в деяких випадках і суперечливі. На сучасному етапі ще не існує єдиної концепції перебігу вагітності у разі поєднання ВІЛ-інфекції та сифілісу. Найбільш дискусійним є питання про вертикальну передачу інфекції, її механізми, фактори ризику перинатального зараження, найефективніші заходи її профілактики. Практично немає даних про асоційований вплив ВІЛ-інфекції та сифілісу на гестацію, фетоплацентарну систему і перинатальні наслідки. Дані про профілактику, лікування та подальшу реабілітацію дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, що мали сифілітичну інфекцію, несистематизовані, фрагментарні.

Таким чином, попри значну кількість фактичної інформації, вивчення асоційованого впливу ВІЛ-інфекції та сифілісу на вагітність, плід і новонародженого вимагає систематизації та єдиного підходу. Із цього випливає необхідність проведення нових спеціальних досліджень, спрямованих на виявлення ключових факторів взаємодії зазначених інфекційних агентів та організму вагітної. Вони дадуть змогу точно прогнозувати вірогідність тих чи інших антенатальних та постнатальних ускладнень та вживати заходів з профілактики таких станів.

Таким чином, попри значну кількість фактичної інформації, вивчення асоційованого впливу ВІЛ-інфекції та сифілісу на вагітність, плід і новонародженого вимагає систематизації та єдиного підходу. Із цього випливає необхідність проведення нових спеціальних досліджень, спрямованих на виявлення ключових факторів взаємодії зазначених інфекційних агентів та організму вагітної. Вони дадуть змогу точно прогнозувати вірогідність тих чи інших антенатальних та постнатальних ускладнень та вживати заходів з профілактики таких станів.

Список літератури

1. Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода / Е.И. Боровкова // Венеролог. — 2006. — № 6. — С. 27–30.
2. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 29. — К., 2008. — 45 с.
3. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 35. — К., 2011. — 45 с.
4. Волкославская В.Н., Гутнев А.Л. О заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем, в Украине // Клин. иммунол., алергол., инфектол. — 2011. — № 1. — С. 10–12.
5. Гаевская О.В. Оценка современных методик лечения сифилиса у беременных: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Ставрополь, 2001. — 149 с.
6. Гойда Н.Г. Профилактика передачи ВІЛ від матері до дитини / Н.Г. Гойда, Н.Я. Жилка, С.В. Комаг та ін. — К., 2008. — 222 с.
7. Гойда Н.Г. Довідник з питань репродуктивного здоров'я / За ред. проф. Н.Г. Гойди. — Вид-во Раєвського, 2004. — 128 с.
8. Дудченко М.О. Перебіг вагітності, пологів та неонатального періоду у дітей під впливом сифілітичної інфекції / М.О. Дудченко, К.В. Васильєва, В.І. Каменев, А.А. Дудченко, Т.М. Дудченко // Дерматол., косметол., сексопатол. — 2006. — № 1–2 (9). — С. 167–169.
9. Запорожан В.Н., Аряев Н.Л. ВИЧ-инфекция и СПИД. — К.: Здоров'я, 2004. — 635 с.
10. Иванова М.А. Значение патоморфологического исследования плаценты для диагностики врожденного сифилиса / М.А. Иванова, И.В. Федорова, О.К. Лосева и др. // Инфекции, передаваемые половым путем. — 2000. — № 2. — С. 20–25.
11. Иванова М.А. Сифилис и беременность / М.А. Иванова, О.К. Лосева, Э.А. Коробейникова и др. // Вестн. дерматол. и венерол. — 2000. — № 6. — С. 63–66.
12. Калюжна Л.Д. Сифилис беременных, серологические и прогностические аспекты / Л.Д. Калюжна, Л.А. Дерев'яно, М.К. Нуриева, В.Е. Дзюбак // Дерматол., косметол. и сексопатол. — 2000. — № 6. — С. 63–64.
13. Кияшко Г.П. Сифіліс і вагітність / Г.П. Кияшко // Акушерство та гінекологія. — 1998. — № 2. — С. 123–128.
14. Кунгуров Н.В., Сырнева Т.А., Сарапулова И.Б. Сексуальное поведение женщин, больных венерическими болезнями. — 1998. — № 6. — С. 33–35.
15. Мавров Г.И., Щербакова Ю.В., Чиннов Г.П. Скрытый сифилис — современное состояние проблемы // Эксперимент. і кліні. мед. — 2004. — № 2. — С. 176–181.
16. Мавров Г.И. Инфекції, що передаються статевим шляхом, — один із чинників поширення вірусу імунодефіциту людини // Клін. імунол., алергол., инфектол. Спецвипуск. — 2009. — № 1. — С. 49–58.
17. Патрушева Н.Б. Формирование иммунологической реактивности и физическое развитие детей, рожденных от

- ВИЧ-инфицированных матерей: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.— Екатеринбург, 2003.— 130 с.
18. Петрова А.Г. Физическое развитие перинатально ВИЧ-инфицированных детей / А.Г. Петрова, М.А. Евсева, Р.Д. Варнакова и др. // Мат. III конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет».— М., 2004.— С. 186.
 19. Поздняков А.Л. Клинико-эпидемиологические особенности врожденного сифилиса у новорожденных / А.Л. Поздняков, В.В. Ромашова, И.А. Тулинова и др. // X Всерос. съезда дерматовенерологов: Тез. научн. раб.— М., 2008.— С. 56.
 20. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности / Под ред. В.Е. Радзинского и А.А. Оразмурадо.— М.: МИА, 2005.— 448 с.
 21. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. ВИЧ-инфекция.— СПб, 2004.— 696 с.
 22. Романюк Ф.П. Особенности физического и психомоторного развития детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных родителей / Ф.П. Романюк, Ю.А. Тихонова // Мат. конгресса «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей».— М., 2005.— С. 156.
 23. Степанова Е.Ю. Весовые показатели детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции / Е.Ю. Степанова, Г.Р. Хасанова, О.М. Романенко и др. // Казанский медицинский журнал.— 2006.— Т. 87.— С. 89.
 24. Торн К., Ньювелл М., Жилка Н. Профилактика ВИЧ-инфекции среди новорожденных: документирование и исследование опыта Украины. Институт здоровья ребенка, Университетский Колледж, Лондон, МОЗ Украины.— К., 2007.— 101 с.
 25. Тютюник В.Л. Течение беременности и перинатальные исходы при хронической плацентарной недостаточности // Пробл. беременности.— 2000.— № 2.— С. 46—50.
 26. Чеботарев В.В. Врожденный сифилис / В.В. Чеботарев.— Ставропольское книжное издательство, 2002.— 134 с.
 27. Alarcon J.O., Johnson K.M., Courtois B. et al. Determinants and prevalence of HIV infection in pregnant Peruvian women // AIDS.— 2003.— Vol. 17, N 4.— P. 613—618.
 28. Becky A. Miller, Charles B. Hicks. Syphilis and HIV: The intersection of two epidemics Published in Journal Watch HIV/AIDS Clinical Care September 3, 2010, <http://aids-clinical-care.jwatch.org/cgi/content/full/>
 29. Bhaskaran K., Hamouda O., Sannes M. et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population // JAMA.— 2008.— Vol. 300.— P. 51—59.
 30. Brayfield B.P., Phiri S., Kankasa C. Postnatal human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus type 1 infection in mothers and infants from Zambia // J. Infect. Dis.— 2003.— Vol. 187, N 4.— P. 559—568.
 31. Brocklehurst P., French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome- a systematic review of the literature and meta analysis // Br. J. Obstet. Gynaecol.— 1998.— P. 839—848.
 32. Buchacz K. et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections // AIDS.— 2004.— Vol. 1, N 18 (15).— P. 2075—2079.
 33. Endeis M., Hagedom H.J. Syphilis in pregnancy // Geburtshilfe. Neonatol.— 2002.— Vol. 206, N 4.— P. 131—137.
 34. Friedli A. Syphilis in pregnancy // Dermatol.— 2001.— Vol. 202.— P. 376—377.
 35. Ghanem K.G. et al. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics // Sex. Transm. Infect.— 2007.— P. 83—97.
 36. Gona P., Van Dyke R.B., Williams P.L. et al. Incidence of Opportunistic and Other Infections in HIV-Infected Children in the HAART Era // JAMA.— 2006.— Vol. 296.— P. 292—300.
 37. Karp G., Schlaeffer F., Jotkowitz A., Riesenberg K. Syphilis and HIV co-infection // Eur. J. Intern. Med.— 2009.— Vol. 20 (1).— P. 9—13.
 38. Levy J.H. et al. Neurosyphilis and ocular syphilis in patients with concurrent human immunodeficiency virus infection // Retina.— 1989.— P. 9—175.
 39. Lugo A. Congenital syphilis // Pediatr. Dermatol.— 2006.— Vol. 23.— P. 121—123.
 40. Mandell G.L. et al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed.— Philadelphia, PA: Elsevier; 2010.
 41. Menard D. Toxoplasmosis, rubella, syphilis, hepatitis B and HIV infection in women being followed for pregnancy in a population on the east coast of New Caledonia // Bull. Soc. Pathol. Exot.— 2001.— Vol. 94, N 5.— P. 403—405.
 42. Rompalo A.M. et al. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection // Sex. Transm. Dis.— 2001.— Vol. 28.— P. 448.

Л.Д. Калужная, Н.М. Нечипоренко

Сифилитическая инфекция у ВИЧ-инфицированных беременных: влияние ассоциированной инфекции на течение беременности и перинатальные осложнения

Статья посвящена обзору современной литературы о влиянии ВИЧ-инфекции и сифилитической инфекции на течение беременности и перинатальные осложнения.

L.D. Kaluzhna, N.M. Nechiporenko

Syphilitic infection in HIV- infected pregnant women: impact of associated infection on pregnancy and perinatal complications

Article reviews recent literature on the impact of HIV-infection and syphilis infection on pregnancy and perinatal complications.



В.Г. Радионов^{1,2},
А.В. Шатилов^{1,2}, Д.В. Радионов^{1,2}

¹ГУ «Луганский государственный
медицинский университет»

²Луганский областной
кожно-венерологический диспансер

Место дюрантных препаратов пенициллина в лечении больных ранними формами сифилиса

Ключевые слова

Сифилис, серорезистентность, лечение, дюрантные препараты пенициллина.

Сегодня мы являемся свидетелями последствий того стремительного повышения уровня заболеваемости сифилисом, а вернее эпидемии сифилиса, которая была в Украине (как и во многих странах СНГ) более 15 лет назад, а именно в 1996–1997 годах, пик которой пришелся на 1997 год (191,2 случая на 100 тыс. населения, для сравнения: в России 277,3 – это лишь официальная статистика). Заболеваемость имеет определенную тенденцию к снижению, что выражается в меньшем количественном, но в более злокачественном проявлении [3, 8, 12].

В связи с современным патоморфозом течения сифилиса, что обусловлено изменением иммунного статуса организма, а возможно, и патогенности возбудителя сифилиса, сопутствующей

патологией, неадекватным лечением, неконтролируемым применением антибиотиков, зачастую несвоевременной диагностикой заболевания дальнейшее течение и исход болезни зачастую непредсказуемы. Как отзвук тех лет, мы сейчас сталкиваемся преимущественно с поздними проявлениями сифилиса и с серорезистентностью в том числе [1, 3, 4, 9].

Так, заболеваемость сифилисом в Луганской области за последние 10 лет, как в общей популяции, так и среди беременных динамично снижается, пропорционально снижению заболеваемости по Украине (рис. 1), однако интенсивный показатель на начало 2011 года по Украине составил 12,5, в то время как по Луганской области он превышал общеукраинский и был равен 19,9 (рис. 2).

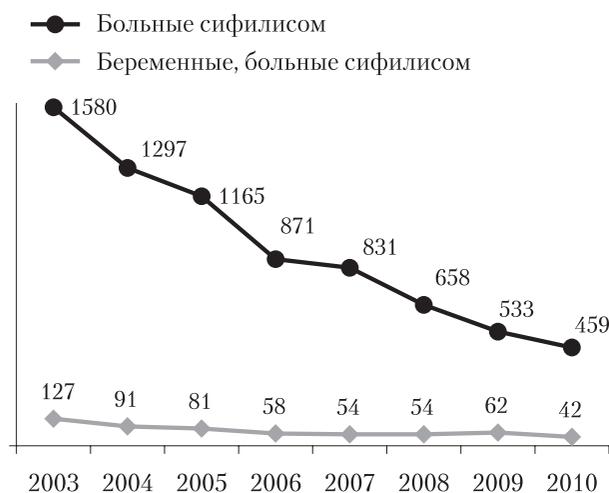


Рис. 1. Количество больных сифилисом в Луганской области



Рис. 2. Заболеваемость сифилисом в Луганской области, на 100 тыс. населения

За этот же период количество случаев регистрации сифилиса у беременных и соответственно врожденного сифилиса уменьшилось более чем в 3 раза. В то же время заболеваемость сифилисом в общей популяции в Луганской области, как и в Украине в целом, все еще превышает показатели многих стран. Проблемы ранней диагностики сифилиса и адекватного лечения всегда были в центре внимания врачей дерматовенерологов [3, 10, 15].

Лечение больных сифилисом дюрантными препаратами пенициллина в течение нескольких десятилетий широко применяется в практике врачей-дерматовенерологов [8]. Назначение дюрантных препаратов пенициллина больным сифилисом по сравнению с водорастворимым пенициллином имеет ряд преимуществ, а именно: быстрый противоэпидемический эффект при ранних манифестных формах (после 1–2 инъекций такие больные становятся незаразными для окружающих); возможность проводить лечение в амбулаторных условиях; нет необходимости в круглосуточных инъекциях; нет необходимости (по ряду дюрантных препаратов) в ежедневном применении инъекций и, что немаловажно сегодня, низкая себестоимость лечения.

Вместе с тем применяемые для лечения сифилиса дюрантные препараты неравнозначны по своей фармакокинетике, что доказано в экспериментальных исследованиях 1980–1990-х проф. В.Н. Бедновой и соавт. [2]. Поэтому следует ожидать неравнозначных отдаленных результатов лечения больных сифилисом различными дюрантными препаратами пенициллина, что приводит к определенным трудностям в дальнейшей диагностике и тактике ведения таких пациентов, в чем нас поддерживают и другие авторы [3, 4]. Кроме того, при лечении больных сифилисом дюрантными препаратами необходимо учитывать: стадию заболевания; длительность инфицирования; конституциональные характеристики больного и его социальный статус; сопутствующую патологию; воздействие экзогенных факторов и др. За последние 15 лет для лечения больных сифилисом дюрантными препаратами использовались методики, излагаемые в инструкции МЗ СССР от 1976 г., инструкции МЗ Украины от 1995 г., а с 2004 г. методики, утвержденные приказом МЗ Украины № 286, при этом рекомендуемые схемы лечения по конкретным препаратам значительно менялись.

Так, инструкция МЗ СССР от 1976 г. предусматривала четыре схемы применения дюрантных препаратов пенициллина (бициллинов): 1) последовательное комбинированное применение пенициллина (бициллинов) и висмутовых

препаратов; 2) одновременное комбинированное применение пенициллина (бициллинов) и одного из висмутовых препаратов; 3) лечение одним бициллином по хронически-перемежающемуся (курсовому) методу; 4) лечение больных свежими формами сифилиса препаратами пенициллина по непрерывному (перманентному) методу. Три из четырех схем подразумевали проведение нескольких курсов терапии, курсовая доза антибиотика исчислялась в соответствии с массой тела больного. В инструкции МЗ Украины от 1995 г. из схем лечения больных сифилисом дюрантными препаратами пенициллина исключены висмутовые препараты, ввиду их отсутствия и определенных побочных действий, больных ранними формами сифилиса стали лечить одним курсом по непрерывной методике (в том числе укороченной), конституциональные особенности больного (масса тела) вовсе не оговариваются. Но ведь не может быть равноценной доза препарата для больного с массой тела 70 и 120 килограммов.

В инструкции МЗ Украины от 2004 г. схемы лечения сифилиса дюрантными препаратами уже предусматривают только сроки инфицирования больных и массу тела больного до и свыше 90 кг при назначении ретарпена или экстенциллина, а остальные «разновесы»? Претерпел изменения и качественный спектр используемых дюрантных препаратов. Еще в 80-е годы прошлого столетия снят с производства эконовоциллин, в последнее десятилетие не зарегистрированы в Украине новокаиновая соль пенициллина и бициллин-1.

Вместе с тем с девяностых годов XX века для лечения больных сифилисом в нашей стране стали использовать препараты длительной дюрантности — «Экстенциллин» и «Ретарпен», а с начала XXI века — препарат средней дюрантности «Прокаин-пенициллин G», который по сути дела является аналогом новокаиновой соли бензилпенициллина (которая как неэффективная с шестидесятых годов прошлого столетия не использовалась!). Однако после непродолжительного пребывания на рынке медпрепаратов в нашей стране фирмы-производители не продлили их дальнейшую регистрацию в Украине, а именно: «Прокаин-пенициллин G» с 2005 года, «Экстенциллин» с 2006-го, а «Ретарпен» с 2011 года.

При сравнении сегодняшних схем лечения обращает на себя внимание явная неоправданная тенденция к уменьшению суммарной терапевтической дозы и длительности проводимой терапии в группе наиболее применяемых для лечения сифилиса дюрантных препаратов — бициллинов (таблица).

Таблица. Лечение больного вторичным рецидивным (ранним скрытым) сифилисом с массой тела 75 кг бициллином

Схема лечения	Препарат	Количество инъекций	Кратность введения	Курсовая доза	Количество курсов	Суммарная доза
Инструкция МЗ СССР от 1976 г.						
Хронически-перемежающийся метод	Бициллин-1, -5	7	1 раз в 5 дней	10,5 млн	8	84 млн
	Бициллин-3	7	1 раз в 4 дня	10,5 млн	8	84 млн
Инструкция МЗ Украины от 1995 г.						
Схема № 1	Бициллин-1	15		18 млн		18 млн
	Бициллин-3	15	2 раза в нед	27 млн	1	27 млн
	Бициллин-5	15		22,5 млн		22,5 млн
Схема № 2 (укороченная методика)	Бициллин-1	16		19,2 млн		19,2 млн
	Бициллин-3	16	Через день	28,8 млн	1	28,8 млн
	Бициллин-5	16		24,0 млн		24,0 млн
Срок заражения от 6 мес до 1 года	Бициллин-1	8		9,6 млн*		12,0 млн*
	Бициллин-3	8	2 раза в нед	14,4 млн*	1	16,4 млн*
	Бициллин-5	8		12,0 млн*		14,4 млн*

Примечание. * Минимальные курсовые и суммарные дозы.

Как известно, эффективность специфической терапии сифилиса зависит от качества и типа препаратов пенициллина, его разовых и общих доз, от величины промежутков между инъекциями, от длительности лечения и способа введения препарата. Далеко не всегда массивные разовые дозы препарата при недостаточно пролонгированном лечении приводят к клинико-серологическому излечению сифилиса. Так, мы наблюдали больных с развитием серорезистентности, которые самостоятельно делали себе инъекции дюранных препаратов пенициллина ежедневно в течение 1–2 нед.

Одним из важных показателей, влияющих на эффективность лечения сифилиса и во многом определяющих отдаленные результаты такого лечения, является способность антибиотика преодолеть гематоэнцефалический и плацентарный барьер, однако углубленных исследований в этом направлении по конкретным дюранным препаратам пенициллина в доступной литературе мы не нашли.

Отдельной нерешенной проблемой в оценке эффективности лечения сифилиса является проблема серорезистентности [5, 9, 11]. Почти у 8% больных сифилисом, получавших полноценное противосифилитическое лечение, результаты серологического обследования на многие годы остаются положительными, что, помимо прочего, может быть обусловлено гепатитами различной этиологии, в том числе и вирусной, так как заболеваемость в мире вирусными гепатита-

ми постоянно повышается. По данным ВОЗ, только количество хронических носителей вируса гепатита В достигает 500 млн человек [1, 4, 19]. Ряд авторов считают, что серорезистентность обусловлена персистенцией хронической инфекции в организме (туберкулез, лепра, малярия, лептоспироз) или при заболеваниях соединительной ткани и может быть связана с видовыми антигенами [4, 12, 16, 18, 19]. Другие объясняют этот феномен очагами скрытой сифилитической инфекции и изменениями в спинно-мозговой жидкости, изменениями глобулинового и липидного обмена [4, 17].

Развитие серорезистентности ряд исследователей [9, 10, 11, 15] связывает с появлением в организме инфицированного сифилисом человека гранулярных (зернистых) форм бледных трепонем, устойчивых к повторным курсам специфического лечения, иначе развивается так называемая тахифилаксия (tachyphylaxia; греч. tachys — скорый, phylaxis — защита) — быстрое снижение лечебного эффекта при повторных инъекциях препаратов пенициллинового ряда [14]. Причем одним из факторов появления таких форм выживания возбудителя сифилиса является проведение неадекватного лечения, а возможно, отсутствие достоверной биологической активности препаратов пенициллинового ряда различных производителей, что требует дальнейшего изучения.

Считаем необходимым отдельно остановиться на вопросе лечения дюранными препаратами

сифилиса у детей. В инструкциях МЗ СССР от 1976 г. и МЗ Украины от 1995 г. оговорена возможность превентивного и специфического лечения сифилиса бициллином детям старше 2 лет, а детям до 2 лет — новокаиновой солью бензилпенициллина.

В инструкции МЗ Украины от 2004 г. предусмотрены схемы превентивного лечения детей в возрасте от 1 до 6 мес бензатин-бензилпенициллином, а после 6 мес — бензатин-бензилпенициллином, бициллинами-1, -3, -5, новокаиновой солью пенициллина, прокаин-пенициллина G. Вышеуказанные препараты (за исключением бициллина-1), согласно этой инструкции, можно применять для специфического лечения сифилиса только детям старше 6 мес. Однако, согласно действующей инструкции к «Ретарпену» от 19.04.2006, этот препарат предназначен только для лечения взрослых и детей старше 12 лет, а согласно действующей инструкции к бициллину-3 его назначают только взрослым!

Учитывая изложенное, необходимо отметить, что схемы лечения детей ретарпеном и бициллином, оговоренные в инструкции МЗ Украины от 2004 г., противоречат противопоказаниям к лечению детей, изложенным в соответствующих инструкциях к этим препаратам, утвержденным МЗ Украины.

Таким образом, невозможность использовать в практической работе большую часть (всего четыре и те в неполном объеме) из 32 методик лечения сифилиса дюрантными препаратами пенициллина, утвержденных приказом МЗ Украины № 286 от 07.06.2004, и результаты нашего анализа диктуют необходимость срочной разработки принципиально новых, основанных на методах доказательной медицины, более эффективных и рациональных методов терапии сифилиса, а точнее, создания единых стандартов и протокола с учетом региональных клинико-эпидемиологических особенностей течения сифилитической инфекции.

Список литературы

- Афонин А.В., Молочков В.А., Буеверова А.О. Гепатиты как причина серорезистентности при сифилисе и ложноположительных реакциях // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2003.— № 2.— С. 48—51.
- Беднова В.Н., Наволоцкая Т.И., Милонова Т.И. и др. Фармакокинетика пенициллина в эксперименте при изучении солей бензилпенициллина и бициллинов, вводимых изолированно и в сочетании с химотрипсином и лазиксом // Вестн. дерматол. и венерол.— 1991.— № 6.— С. 26—31.
- Василенко Т.И., Перламутров Ю.Н. Диагностика сифилиса: проблемы и перспективы // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2009.— № 3.— С. 52—57.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста.— М., 2001.— С. 8—29.
- Калужная Л.Д., Камнева И.Н. Случаи серологической резистентности после лечения сифилиса // Дерматология та венерология.— 2003.— № 4 (22).— С. 25—28.
- Кашутин С.Л., Каргашова Р.Н., Приб И.Д., Метелица Н.А. Трудности в диагностике сифилиса // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2009.— № 3.— С. 57—59.
- Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина.— М., 2001.— С. 159—181, 416—440.
- Мавров И.И., Процак В.В. Стратегия и тактика лечения больных скрытым сифилисом // Дерматология та венерология.— 2009.— № 2 (44).— С. 45—49.
- Мавров И.И. Половые болезни: Руководство для врачей, интернов и студентов.— 5-е изд., перераб. и допол.— Х.: Факт, 2005.— 760 с.
- Мавров Г.И., Бондаренко Г.М., Мамедли М.М. Современные особенности сифилиса: лабораторная диагностика в новых условиях // Дерматология та венерология.— 1998.— № 1 (5).— С. 8—12.
- Милич М.В. Серологическая резистентность при сифилисе.— М., 1984.
- Овчинников Н.М., Беднова В.Н., Делекторский В.В. Лабораторная диагностика заболеваний, передающихся половым путем.— М., 1987.— С. 190—198.
- Радионон В.Г., Шатилов А.В., Радионон Д.В. К клинической симптоматике спинной сухотки на современном этапе // Мат. наук-практ. конф. «Розробка молодих вчених дерматовенерологів післядипломної освіти».— К., 2007.— С. 72—73.
- Радионон В.Г. Энциклопедический словарь дерматовенеролога.— Луганск: ОАО «ЛОТ», 2009.— 616 с.
- Радионон В.Г., Шатилов А.В., Кузнецова Н.А., Радионон Д.В. Использование РПГА в лабораторной диагностике сифилиса // Дерматол. та венерол.— 2010.— № 3 (49).— С. 90—91.
- Ротанов С.В. К оценке качества серологических исследований в диагностике сифилиса // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2008.— № 1.— С. 52—56.
- Фриго Н.В. Современные критерии дифференциальной диагностики сифилиса и ложноположительных результатов стандартных серологических реакций на сифилис: Дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2001.
- Хамаганова И.В., Чистякова Т.В., Минкина О.В. и др. Острые биологически ложноположительные реакции на сифилис при заболеваниях соединительной ткани // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2008.— № 5.— С. 70—73.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей.— М., 1999.— С. 302—386.

В.Г. Радіонов, О.В. Шатилов, Д.В. Радіонов

Місце дюрантних препаратів пеніциліну в лікуванні хворих на ранні форми сифілісу

Проаналізовано різні підходи до лікування сифілісу дюрантними препаратами пеніциліну від сімдесятих років минулого століття і до сьогодні. Обговорюються питання ефективності їх застосування, зокрема роль у розвитку серорезистентності, обґрунтованість та доцільність використання в схемах лікування у дітей.

V.G. Radionov, A.V. Shatilov, D.V. Radionov

Prolonged penicillin in the treatment of patients with early forms of syphilis

Different approaches to the treatment of syphilis by Durant medicines of penicillin since 1970s of the past century up to the present time analyzed. Effectiveness of such treatment and its role in serological resistance, possibility of using in children are discussed.



К.О. Бардова, Н.В. Горбасенко

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

Трихомоноз у жінок: сучасні стандарти в лікуванні

Ключові слова

Трихомоноз, метронідазол.

Трихомоноз належить до найпоширеніших захворювань сечостатевої системи людини, які передаються статевим шляхом. За даними ВООЗ, щороку у світі реєструється близько 200 млн нових випадків захворювання, поширеність якого різнилась залежно від регіонів, що зумовлено соціальним, економічним статусом населення, культурними, релігійними особливостями, позашлюбними статевими зв'язками [3, 5, 6]. Незважаючи на тривалу історію вивчення проблеми уrogenітального трихомонозу, вона і на сьогодні не втратила актуальності.

Відомо, що у 30 % випадків звернень жінок до гінекологів та дерматовенерологів з приводу гострого або загострення хронічного запалення сечостатевої системи виявляються трихомонади.

Зокрема, аналіз показників захворюваності на трихомоноз у населення України за статевими та віковими показниками продемонстрував, що понад 86 % уперше виявлених випадків припадає на жінок найбільш репродуктивного віку — від 20 до 29 років.

Значне поширення патології, у більшості випадків змішане інфікування різними видами збудників, що передаються статевим шляхом, безсимптомний перебіг майже у половині випадків, відсутність єдиного терапевтичного і діагностичного підходів у багатьох випадках вимагають розроблення раціональних схем терапії, які б відповідали сучасним вимогам, зокрема мали високу клінічну ефективність, економічну доступність і медикаментозну безпеку.

На сучасному етапі трихомоноз вважають змішаною протозойно-бактеріальною інфекцією, яку практичні лікарі часто розглядають як наслідок паразитування одного мікробного агента —

піхвових трихомонад, без урахування супутньої мікробної флори. Під час обстеження пацієнтів потрібно враховувати, що всім трихомонадам притаманні фагоцитарні властивості, часто з неповним циклом травлення. У разі незавершеного фагоцитозу коки, диплококи, хламідії, бацилярні форми як грампозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів, що виходять, при загибелі трихомонад, і здатні підтримувати запальний процес у сечостатевих шляхах, який часто сприймається за невилікуваний трихомоноз або посттрихомонадні ураження, створює певні труднощі у призначенні етапного лікування.

На сьогодні відомо понад 50 різновидів трихомонад, з яких у людини паразитують три види — уrogenітальні (*Trichomonas vaginalis*), ротові (*Trichomonas tenax*) і кишкові (*Trichomonas intestinalis*) [4, 11]. Причому патогенне значення двох останніх видів не доведене. В разі потрапляння в сечостатеву систему ротові та кишечникові трихомонади швидко гинуть, не спричинюючи запалення.

Trichomonas vaginalis — одноклітинний паразит, вільноживучі форми якого не виявлені і який у процесі еволюції пристосувався до життя в органах сечостатевої системи людини.

Для уrogenітального трихомонозу характерною є багатоголищевість ураження з різною інтенсивністю запального процесу. Причому в процес залучається не лише піхва, а й сечівник, паруретральні ходи [2]. Клінічна різноманітність виявів трихомонозу залежить як від вірулентності збудника, так і від реактивності організму хазяїна. В разі потрапляння в сечостатевий канал трихомонади фіксуються на клітинах плаского епітелію, а вульвіти, вестибуліти, бартолініти, цер-

віцити частіше виникають вторинно. Завдяки одному з механізмів патогенності збудника — виділення у зовнішнє середовище гіалуронідази — відбувається розрихлення тканин, вільне проникнення у міжклітинний простір продуктів життєдіяльності трихомонад і супутньої флори [3, 5]. За даними деяких авторів, трихомонади, проникаючи за внутрішнє маткове вічко, сприяють бактеріальному інфікуванню внутрішніх статевих органів завдяки прикріпленню до них стафілококів, стрептококів, кишкових паличок [5, 11]. Але можливе і носійство трихомонад, причому запальні явища не спостерігаються, а найпростіші виявляються при стійких рецидивних запальних процесах сечостатевої системи в одного зі статевих партнерів при конфронтації, тоді як носій трихомонад навіть і не підозрює наявності у нього інфекції.

За даними окремих дослідників, трихомоноз у жінок розглядається як фактор ризику зараження ППСШ, зокрема і ВІЛ-інфікування. Інфікування *T. vaginalis*, особливо персистуюча інфекція, можуть бути фактором ризику розвитку раку шийки матки.

Таким чином, успішне лікування є важливим для збереження здорової репродуктивної системи в жінок, а при урогенітальному трихомонозі — і в чоловіків. За даними світових посібників, золотим стандартом лікування урогенітального трихомонозу є препарати групи 5-нітроїмідазолів, зазвичай метронідазол.

Інкубаційний період урогенітального трихомонозу в середньому становить 10 діб, але є дані про його скорочення чи подовження — від двох-трьох діб до місяця і більше. Розвиток та клінічний перебіг залежить від індивідуальних взаємовідносин між конкретним збудником та організмом хазяїна. Залежно від тривалості захворювання й інтенсивності реакції організму на трихомонадну інвазію розрізняють такі клінічні форми захворювання: свіжі — гострий, підгострий, торпідний (малосимптомний) перебіг (тривалість до 2 місяців), хронічний — торпідний перебіг і тривалість захворювання понад два місяці, трихомонадоносієство (за наявності трихомонад у піхвових виділеннях і відсутності суб'єктивних та об'єктивних симптомів захворювання).

Однією з важливих причин поширення трихомонадної інфекції є частий безсимптомний перебіг, який зумовлює несвоєчасність діагностики і, як наслідок, відкладання лікувальних заходів. Через три-чотири тижні після зараження процес переходить у хронічну форму, що також ускладнює діагностику і зумовлює значну тривалість захворювання до встановлення діагнозу — часом до 3–5 років.

Вагоме практичне значення у вивченні шляхів поширення захворювання має дослідження стійкості піхвових трихомонад до впливів зовнішнього середовища. Піхвові трихомонади швидко гинуть при температурі 45–50 °С, при 60° С гинуть миттєво, в прісній воді різних водоймищ — протягом 15–60 хвилин. Збудник зберігає життєздатність протягом 24 год у сечі, спермі, протягом кількох годин у чистій вологій білизні. Однак, за сучасними уявленнями про урогенітальний трихомоноз, зараження відбувається переважно статевим шляхом, а в дорослих чоловіків і жінок він є практично єдиним [3, 6]. Симптоми і клінічні вияви захворювання недостатньо специфічні, що унеможливає верифікацію діагнозу без проведення лабораторного обстеження, для якого використовують мікроскопію вологих нативних мазків, мазків, забарвлених за Грамом або іншими барвниками, кульгувальну діагностику [2, 6].

Трихомоноз у жінок є багатоосередковим захворюванням. Трихомонадний кольпіт перебігає за типом гострого, підгострого і хронічного процесу. Хворі скаржаться на білі, свербіж у ділянці статевих органів та дизуричні явища. Білі часто мають неприємний запах і роз'їдливий характер, рясні, рідкі, часто пінисті. Під час огляду в таких хворих спостерігається гіперемія шкіри зовнішніх статевих органів, промежини, набряклість, розпушення слизової оболонки піхви, іноді численні дрібні поверхневі виразки.

Залежно від клінічних виявів трихомонадний кольпіт може бути простим макульозним, гранульозним, виразковим або змішаним.

Трихомонадний вульвіт виникає первинно у дівчаток і внаслідок трихомонадного вагініту в жінок. Перебігає за типом гострого, підгострого і хронічного процесу. Хворі скаржаться на свербіж, печіння у ділянці входу в піхву з подальшим виділенням білей. Під час об'єктивного огляду спостерігається дифузна гіперемія зовнішніх статевих органів, припухлість, кровоточивість, бувають ерозії і виразки, слизово-гнійні виділення.

Для трихомонадного вестибуліту характерна виражена дифузна гіперемія, виразки, набряк слизової оболонки в ділянці присінка піхви, підвищена кровоточивість і слизисто-гнійні виділення. Хворі скаржаться на свербіж та печіння в ділянці входу в піхву.

Трихомонадний бартолініт виявляється ураженням вивідної протоки залози, а іноді й усієї залози. Під час об'єктивного обстеження спостерігається гіперемія гирла протоки. В разі поширення інфекційного процесу на всю залозу вона стає болісною, набряклою, щільною і промацу-

ється у вигляді невеликого пухлинного утворення в задній третині великих статевих губ. Іноді виникає хибний абсцес.

Трихомонадний цервіцит і ендцервіцит перебігають за типом хронічного, рідше — підгострого процесу. Значно виражена набряклість слизової оболонки, гіперемія, розпушеність і дрібновогнищеві ділянки з виразками на слизовій оболонці шийки матки. Виділення слизово-молочні, слизово-гнійні, іноді — пінисті. Бувають також ерозії шийки матки і поліпи.

У разі проникнення вагінальних трихомонад у матку виникає трихомонадний ендометрит, що характеризується більшим виділенням білей з домішкою крові, болем унизу живота, розладом менструального циклу.

Трихомонадний сальпінгіт супроводжується появою болю внизу живота, різкішого з одного боку. Пальпаторно — болісність труб і потовщення їх. Нерідко розвивається спайний процес у трубах, що призводить до безпліддя.

Трихомонадний уретрит характеризується появою болю, відчуттям печіння під час сечовипускання і частими позивами до нього. В сечівнику — виділення білого або жовтого кольору. Під час огляду спостерігається гіперемія і набряк зовнішнього отвору сечівника.

Параретрит трихомонадної етіології складно діагностуються і не відрізняється від інших параретритів. Найчастіше характерний асимптомний перебіг. Можливе утворення мікроабсцесів.

Трихомонадні цистити виникають повторно. Характеризуються частими, іноді імперативними позивами на сечовипускання, тенетами. Хворі скаржаться на біль наприкінці сечовипускання, іноді підвищується температура тіла. За характером піхвового мазка можна диференціювати свіже інфікування, коли в мазках виявляється значна кількість трихомонад за незначної кількості епітеліальних клітин і лактобацил; розпал захворювання — в мазках не визначаються лактобацили, однак є значна кількість трихомонад, сторонньої флори, лейкоцитів; хронічний трихомоноз, при якому кількість трихомонад коливається від значної кількості до поодиноких збудників, є мало лейкоцитів, немає лактобацил, однак визначається багато епітеліальних клітин [11].

Сучасні методи лікування уrogenітального трихомонозу передбачають використання специфічних протитрихомонадних препаратів, спектр яких останнім часом розширився [1, 4, 6]. Ефективність лікування ґрунтується не лише на вдалому виборі препарату, а й на дотриманні загальних засад лікування захворювань, що передаються статевим шляхом: обстеження на наявність

супутніх інфекцій, одночасне лікування статевих партнерів, статеве утримання до завершення лікування, відмова від алкоголю, контроль ефективності лікування через тиждень після завершення курсу, в жінок — також після наступної менструації. Показанням для лікування є позитивний тест на трихомоноз незалежно від клінічних виявів, лікування статевих партнерів за епідеміологічними показаннями.

Золотим стандартом системної дії при трихомонозі був і лишається метронідазол, який, згідно з рекомендаціями ВООЗ (2003), є препаратом першого вибору [1, 6]. Останніми роками з'являються повідомлення про неефективність лікування внаслідок розвитку резистентності збудників до метронідазолу. Однак, на думку дослідників, неефективність терапії може бути зумовлена її недостатніми дозуваннями і тривалістю, супутніми уrogenітальними інфекціями, низькою концентрацією діючої речовини у вогнищі ураження, порушенням режиму лікування пацієнтами.

У літературі багато даних, що свідчать про однакову ефективність при уrogenітальному трихомонозі та бактеріальному вагінозі одноразового прийому метронідазолу і курсової терапії, причому багато авторів рекомендують саме короткі схеми лікування. Одномоментність застосування є позитивним фактором, оскільки скорочується системний вплив на організм. Для лікування сечостатевого трихомонозу одноразовий режим прийому метронідазолу або його аналогів з групи нітроїмідазолів є першою лінією в рекомендованих різними посібниками схемах терапії, але можливі рецидиви змушують користуватися схемами другої і третьої ліній (курси по 5—7 днів). Інтравагінальне призначення метронідазолу при сечостатевому трихомонозі є бажаним за методичними рекомендаціями і фігурує як альтернативний спосіб лікування у Європейських рекомендаціях та рекомендаціях ВООЗ (2003). Найчастіше інтравагінально призначають метронідазол гель 0,75 %, а також інтравагінальні таблетки і овулі метронідазолу. Ефективність такої терапії не поступається, за даними М. Yudin і співавт. [17], курсовому застосуванню метронідазолу в таблетках (у режимі 500 мг 2 рази на добу 5 днів). Ці автори не помітили значущої різниці в ефективності лікування метронідазолом у двох групах, які отримували метронідазол усередину та інтравагінально (71 і 70 % відповідно). У наказі МОЗ України № 312 08.05.2009 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання з лікування трихомоніази» перше місце посідають препарати групи нітроїмі-

дазолів. Метронідазол, орнідазол або тинідазол призначають усередину одноразово в дозі 2; 1,5 і 2 г відповідно. Отже, основним антианаеробним і протипротозойним препаратом лишається метронідазол, однак його побічні ефекти (диспептичні розлади, головний біль, запаморочення, безсоння, алергійні реакції) обмежують застосування препарату. Диспептичні розлади — досить виражений побічний ефект метронідазолу, що утруднює його використання в деяких пацієнтів. Для зменшення побічного впливу з боку травного каналу роблять спроби раціоналізації дозувань і способу введення препарату. Уникнути системного впливу на організм можна, призначаючи препарат у менших дозах (наприклад, скорочуючи тривалість курсу) або одночасно з місцевим — інтравагінальним застосуванням.

У більшості світових і вітчизняних методичних рекомендацій з лікування трихомонозу після метронідазолу препаратами другої-третьої лінії є інші похідні 5-нітроїмідазолу: орнідазол, тинідазол, секнідазол та інші. Деякі дослідники вказують, що переносимість цих препаратів дещо краща, ніж метронідазолу. Однак відомо, що всі ці препарати містять 5-нітрогрупу, яка і визначає їхній терапевтичний ефект — антимікробну дію проти анаеробів і найпростіших. Побічні ефекти також визначаються саме хімічною будовою молекули діючої речовини. Таким чином, виражена непереносимість метронідазолу, зазвичай виявляється перехресною і для інших препаратів цієї групи. Спроби розробити препарат аналогічного спектра дії, але з меншими побічними ефектами, поки не мали успіху [4]. Те саме стосується і стійкості до метронідазолу. Якщо це справжня стійкість, вона проявлятиметься і до всіх інших препаратів нітроїмідазолу, що робить невиправданою заміну їх на інший препарат цієї групи. А якщо це стійкість відносна, то лікування може виявитися успішним у разі повторного застосування того ж препарату після усунення причин, що призвели до неефективності терапії метронідазолом. З урахуванням ефективності та оцінки витрат на курс лікування різними лікарськими формами метронідазолу економічно вигідним при бактеріальному вагінозі все ж є метронідазол у таблетках для прийому всередину. І хоча інші нітроїмідазоли можуть бути альтернативою за виражених побічних реакцій на системне застосування метронідазолу, більшості пацієнтів рекомендується призначати всередину саме метронідазол [5]. Порівняння результатів застосування різних лікарських форм для інтравагінального застосування (таблетки, овулі, гель) показало, що їхня ефективність однакова. Ці схеми лі-

кування м'якші, оскільки мінімізують системний вплив на організм, і виявляються більше придатними при виявленні протипоказань з боку органів травлення. Тривале застосування препарату в клінічній практиці, а метронідазол використовується вже понад 40 років, може призвести до формування резистентних штамів мікроорганізмів. Така проблема сьогодні набула актуальності щодо *T. vaginalis*. Уже опубліковано повідомлення про понад 100 резистентних до метронідазолу штамів у США, близько 20 стійких штамів описали вчені з Європи та Росії. Описується також перехресна стійкість до тинідазолу та орнідазолу, що свідчить про формування стійкості до всієї групи 5-нітроїмідазолів. Водночас через брак альтернативних схем лікування роблять спроби лікувати трихомоноз, викликаний стійкими до метронідазолу штамми, збільшуючи дозування застосовуваних схем метронідазолу, однак такі спроби рідко виявляються успішними [10]. Механізм формування стійкості трихомонад до метронідазолу до кінця невідомий. Відомо, що властивості мікроорганізму з набутої резистентності зберігаються після припинення дії препарату в клінічних умовах, тоді як в експерименті можливе часткове відновлення чутливості.

На кафедрі дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика було застосовано метронідазол — «Трихопол» виробництва фірми Polpharma, який лишається препаратом вибору в лікуванні при сечостатевому трихомонозі, оскільки має лікарські форми для системного та місцевого лікування. Призначення «Трихополу» по 0,5 г (2 таблетки) 3 рази/добу одразу після їди протягом 6—7 днів у поєднанні з місцевим використанням «Трихополу» вагінально по 0,5 г протягом 10 днів сприяє елімінації інфекції, запобігає рецидивам та знижує ризик передачі статевому партнерові.

«Трихопол» характеризується високою ефективністю і безпечністю, відповідає європейським стандартам, має зручні форми, що відповідають сучасним схемам лікування — 250 мг для перорального прийому, 500 мг для місцевого (інтравагінального) лікування, не має мутагенних та тератогенних властивостей.

Лікування сечостатевого трихомонозу має бути комплексним та індивідуалізованим і включати, крім етіотропної терапії, препарати з урахуванням механізмів патогенезу, зокрема гепатопротектори та адаптогени, згідно з Протоколом надання медичної допомоги хворим на сечостатевою трихомоніаз (наказ МОЗ України № 312). Для лікування хворих з різними клінічними формами трихомонозу рекомендується

застосовувати диференційовані схеми. Терапію змішаного інфікування слід розпочинати після мікробіологічного підтвердження елімінації трихомонад.

Таким чином, застосування перорального метронідазолу в поєднанні з інтравагінальним є ефективнішим, безпечнішим за монотерапію мет-

ронідазолом пероральним, що дає можливість прискорити терміни елімінації збудника і запобігти рецидивам, а також знизити ризик розвитку побічних явищ. Застосування перорального метронідазолу в поєднанні з інтравагінальним відповідає світовим протоколам надання медичної допомоги хворим на сечостатевої трихомоноз.

Список літератури

1. Гомберг М.А., Плахова К. Інфекції влагалища: взгляд венеролога. Терапія трихомоніаза і бактеріального вагіноза: проблеми і пути рішення // *Consilium Medicum*.— 2005.— Т. 7, № 3.— С. 24—29.
2. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем.— М.: Мед. лит., 2003.— С. 201—212.
3. Калюжная Л.Д., Горбасенко Н.В. Использование перорального и вагинального «Трихопола» в лечении мочевого трихомоніаза и гарднереллеза // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2005.— № 1.— С. 52—55.
4. Кисина В.И. Урогенитальный трихомоніаз: проблемы и пути их решения // *ИППП*.— 2001.— № 6.— С. 14—17.
5. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, и заболеваний кожи / Под ред. А.А. Кубановой.— М.: Гэотар-МЕД, 2003.
6. Протокол надання медичної допомоги хворим на сечостатевої трихомоніаз. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009.
7. Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A. et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis // *J. Obstet. Gyn.*— 2004.— Vol. 191 (4).— P. 1124—1129.
8. Dunne R.L., Dunn L.A., Upcroft P. et al. Drug resistance in the sexually transmitted protozoan *Trichomonas vaginalis* // *Cell. Research*.— 2003.— Vol. 13 (4).— P. 236—249.
9. Kekki M., Kurki T., Pelkonen J. et al. Vaginal clindamicin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis // *Obstet. Gyn.*— 2001.— Vol. 97.— P. 643—648.
10. Larsson P.G., Carlsson B. Does pre- and postoperative metronidazole treatment lower vaginal cuff infection rate after abnormal hysterectomy among women with bacterial vaginosis? // *Infect. Dis.*— 2002.— Vol. 10 (3).— P. 133—140.
11. Lugo-Miro V.I., Green M., Mazur L. Comparison of different metronidazole therapeutic regimens for bacterial vaginosis // *JAMA*.— 1992.— Vol. 268 (1).— P. 92—95.
12. Meri T., Jokiranta T.S., Suhonen L., Meri S. Resistance of *Trichomonas vaginalis* to Metronidazole: Report of the first three cases from Finland and optimization of in vitro susceptibility testing under various oxygen concentrations // *J. Clin. Microbiol.*— 2000.— Vol. 38 (2).— P. 763—767.
13. Paavonen J., Mangioni C., Martin M.A., Wajszczuk C.P. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial // *Obst. and Gyn.*— 2000.— Vol. 96 (2).— P. 256—260.
14. Raether W., Hanel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity // *Parasitol. Res.*— 2003.— Vol. 90.— P. S19—S39.
15. Ransom S.B., McComish J.F., Greenberg R., Tolford D.A. Oral metronidazole vs. Metrogel Vaginal for treating bacterial vaginosis. Cost-effectiveness evaluation // *J. Reprod. Med.*— 1999.— Vol. 44 (4).— P. 359—362.
16. Wendel K.A., Rompalo A.M., Erbeling E.J. et al. Double-stranded RNA viral infection of *Trichomonas vaginalis* infecting patients attending a sexually transmitted diseases clinic // *Infect. Dis. J.*— 2002.— Vol. 186 (4).— P. 558—561.
17. Yudin M.H., Landers D.V., Meyn L., Hillier S.L. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy // *Obstet. Gyn.*— 2003.— Vol. 102 (3).— P. 527—534.

Е.А. Бардова, Н.В. Горбасенко

Трихомоноз у жінок: сучасні стандарти в ліченні

Можно утверждать, что метронидазол вагинальный усиливает действие перорального, предотвращает рецидивы, действует более эффективно.

K.O. Bardova, N.V. Gorbasenco

Trichomoniasis in women: modern standards of treatment

Vaginal metronidazole increase action of peroral metronidazole, prevent recurrence. Such treatment is more effective. □



В.І. Степаненко¹, П.В. Федорич², О.Ю. Мацас³,
О.І. Мультіна³, Н.Ю. Фронтенко²

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

² Українська військово-медична академія, Київ

³ Олександрівська клінічна лікарня, Київ

Діагностика та лікування бактеріального вагінозу, асоційованого з *Leptothrix*

Ключові слова

Бактеріальний вагіноз, *Leptothrix*, діагностика, лікування.

Серед захворювань сечостатевої системи в жінок найпоширенішим на сучасному етапі є бактеріальний вагіноз (БВ). БВ — інфекційний незапальний полімікробний синдром, що пов'язаний з дисбіозом біотопу піхви. Характерними ознаками БВ є підвищення концентрації анаеробних мікроорганізмів і значне зниження молочнокислих бактерій [11]. У попередні десятиліття це захворювання асоціювали переважно з *Gardnerella vaginalis*. На сучасному етапі вважають, що в розвитку БВ, окрім *Gardnerella vaginalis*, важливе значення належить низці інших мікробних агентів, зокрема *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *Ureaplasma parvum*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Dialister*, *Lachnobacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Megasphaera*, *Mobiluncus*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Veillonella*, *Candida spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* [7].

Діагностика та лікування БВ є однією з важливих проблем сучасної дерматовенерології та суміжних спеціальностей. Виявлення якісного складу патологічного біотопу піхви є вагомою складовою цієї проблеми. Згідно з результатами дослідження окремих авторів, було встановлено, що головна етіологічна роль у структурі гнійно-запальних захворювань статевих органів та малого таза належить облигатним і факультативним анаеробам [4]. До таких мікроорганізмів належать і *Leptotrichia spp.*, або *Leptothrix*.

Leptothrix (від *Leptos* — тонке, *thrix* — волосся) є умовно-патогенними анаеробними грамнегативними бактеріями родини *Fusobacteriaceae*. Ці мікроорганізми утворюють тонкі нитки або

«ланцюжки» (трихії) із сегментованими кінцями і потовщенням у центрі. Вони мають діаметр 0,8–1,5 мкм та довжину 5,0–15 мкм. *Leptothrix* не гілкуються і не розмножуються брунькуванням, не утворюють спор, але за цитоморфологічними ознаками подібні до дріжджоподібних грибів [2, 9].

На сучасному етапі розрізняють п'ять різновидів *Leptothrix*. Два з них зустрічаються частіше за інші. Це *Leptothrix buccalis*, що здатний уражувати слизові оболонки порожнини рота та ясенний кармани в імуносупресивних осіб [1, 5] та *Leptothrix vaginalis*, що діагностують переважно в жінок, які використовують внутрішньоматкові спіралі для контрацепції. Вважається, що чоловіки, з урахуванням анатомічних та фізіологічних особливостей сечостатевої системи, на лептотрихоз не хворіють [3].

Leptothrix vaginalis має низьку вірулентність і в незначній кількості може входити до складу нормальної піхвової мікрофлори як умовно-патогенна її частина. Водночас цей збудник доволі часто виявляють у жінок, хворих на БВ, а також на змішані сечостатеві інфекції, зокрема на трихомоноз, хламідіоз, кандидоз. *Leptothrix vaginalis*, за даними Е.К. Назарова та співавт., виявляють приблизно в 4 % обстежених жінок [7]. Клінічно цей збудник проявляється у вигляді сірих плям на стінках піхви і незначних виділень сірого кольору [4]. В останнє десятиліття встановлено роль *Leptothrix vaginalis* в розвитку хоріамніонітів, викиднів, післяпологового сепсису, бактеріємії в новонароджених і септичних артритів [8, 11, 13]. Лептотрихоз ротоглотки часто виявляють у пацієнтів зі значним зниженням імунітету, а також в онкологічних та гематологічних хворих.

Лептотрихоз зараховують також до групи можливих опортуністичних ВІЛ-асоційованих захворювань [7].

Стандартного специфічного лікування патологічних станів, асоційованих з *Leptothrix*, до теперішнього часу не розроблено. Окремі дослідники рекомендують застосовувати антибіотикотерапію та промивання слизових оболонок дезінфекційними розчинами [12]. З літературних джерел відомо, що *Leptothrix* чутливі до бета-лактамічних антибіотиків, кліндаміцину, метронідазолу, тетрацикліну і левоміцетину, а місцево використовують вагінальні свічки «Нео-Пенотран» (метронідазол + міконазол). З'ясовано також, що цей збудник виявляє резистентність до антибіотиків — макролідів, аміноглікозидів і фторхінолонів [3, 10, 14].

Мета дослідження — підвищення ефективності терапії жінок, хворих на бактеріальний вагіноз, асоційований з *Leptothrix*, за рахунок удосконалення діагностики та застосування нового патогенетично обґрунтованого комплексного методу лікування.

Матеріали та методи

Обстежено 1120 жінок, які у 2009—2011 роках звернулися до клінічної лабораторії Олександрівської клінічної лікарні для діагностування ІПСШ у разі скарг на збільшення піхвових виділень та/або відчуття дискомфорту зовнішніх статевих органів різного ступеня виразності. Всіх пацієнток було детально обстежено на предмет збудників ІПСШ. Проведено дослідження мазків (*uretra, cervix, vagina*), забарвлених за методом Романовського—Гімзи, з використанням оптичної мікроскопії зі збільшенням 7×10 . Крім того, було виконано спеціальні дослідження зскрібків з *uretra/cervix* — полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), бактеріальний засів на живильне середовище (Meus s.r.l., виробництва компанії Pieve di Sacco, Італія) піхвових виділень [12]. ПЛР проводили з метою виявлення *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* та *Herpes simplex virus t. 1–2*.

Відповідне обстеження також пройшли 1080 чоловіків, матеріалом для дослідження слугували зскрібки із сечівника.

За результатами досліджень *Leptothrix* виявлено у 90 (8 %) жінок та в 4 (0,37 %) чоловіків.

Після медикаментозної специфічної санації основних ІПСШ у цих жінок *Leptothrix* було повторно діагностовано у 30 пацієнток.

Відповідним 30 пацієнткам дослідної групи було призначено бактеріоскопічне дослідження

мазків, забарвлених за методом Романовського—Гімзи, спрямоване на визначення *Leptothrix* та інших збудників БВ. З метою виявлення супутньої мікрофлори проводили також бактеріологічне дослідження та визначення ДНК окремих збудників (ПЛР): *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*.

Оскільки на сьогодні не існує стандартних схем специфічного лікування лептотрихозу, обстеженим хворим ми провели лікування за оригінальною методикою. Під час розроблення методу терапії вагінального лептотрихозу було враховано дані сучасних фармакологічних інструкцій щодо чутливості *Leptothrix* до антибактеріальних препаратів, а також окремі публікації відповідного спрямування [5, 13, 16].

Як антибактеріальний засіб для ерадикації *Leptothrix* було використано сульфаніламідний бактеріостатичний препарат, що містить 400 мг сульфометоксазолу та 80 мг триметоприму, поєднання яких забезпечує високу антибеталактамазну активність. Цей препарат призначали по 2 таблетки двічі на добу після їди (сніданку та вечері). Паралельно пацієнтки застосовували також натаміцин — протигрибковий поліеновий антимікотик. Призначення цього препарату зумовлене цитоморфологічною подібністю *Leptothrix* до грибової мікрофлори, а також потребою запобігання розвитку грибової мікрофлори у піхві внаслідок антибактеріальної терапії. Натаміцин призначали по 1 таблетці (100 мг) 4 рази на добу незалежно від вживання їжі приблизно через рівні часові інтервали протягом 10 днів.

Для місцевої терапії лептотрихозу використовували: для спринцювання піхви — препарат, що містить суміш хлоргексидіну біглюконату, гексамідину дізотіонату та пара-хлорметакрезолу, щовечора по 1 л розчину в розведенні 1:20. Після спринцювання у піхву на ніч рекомендували вводити вагінальні свічки — лікарський препарат, складовими якого є 500 мг метронідазолу та 100 мг міконазолу.

Тривалість запропонованого курсу лікування становила десять днів. Проводили його поза періодом *mensis*, оскільки, на нашу думку, найдоцільнішим у такій терапії є комплексний підхід, що поєднує одночасне призначення препаратів як загальної, так і місцевої дії.

Результати та обговорення

Згідно з результатами лабораторного дослідження із застосуванням методу ПЛР, у дослідній групі *Chlamydia trachomatis* визначалась у 10 пацієнток (33,3 %), *Mycoplasma hominis* — в 11 (36,6 %), *Mycoplasma genitalium* — у 9 (30 %), *Ureaplasma*

urealyticum — у 10 (33,3 %), *Trichomonas vaginalis* — у 21 (70 %), *Gardnerella vaginalis* — у 22 (73,3 %), *Candida albicans* — у 15 (50 %), *Herpes simplex virus t. 1–2* — у 5 (16,6 %), *Human papillomavirus* високого ризику онкогенності — в 6 (20 %).

Під час бактеріологічного дослідження у 12 жінок дослідної групи (40 %) виявлено *Staphylococcus aureus*, в 11 (36,6 %) — *Staphylococcus epidermidis*, у 5 (16,6 %) — *Streptococcus fecalis*, у 8 (26,6 %) — *Streptococcus spp. Hemolyticus*, у 13 (43,3 %) — *Streptococcus spp. Nonhemolyticus*, у 2 (6,7 %) — *Enterococcus*, у 4 (13,4 %) — *Escherichia coli*, у 20 (67 %) — *Gardnerella vaginalis*, у 7 (23,3 %) — *Hemophylus spp.*

Статистичної обробки результатів виявлення зазначених інфекційних патологічних агентів у чоловіків, у яких визначено *Leptothrix*, не проводили у зв'язку з малою кількістю пацієнтів у цій групі.

З урахуванням результатів спеціальних лабораторних досліджень усім тридцяти жінкам із запальними процесами сечостатевого каналу, асоційованими з *Leptothrix*, було призначено лікування за розробленою нами оригінальною схемою. Терапію, спрямовану на ерадикацію *Leptothrix*, проведено паралельно з індивідуалізованим комплексним лікуванням діагностованого запалення сечостатевої системи полімікробного генезу.

Через 10–14 днів після завершення курсу терапії всі пацієнтки пройшли контрольне бактеріоскопічне обстеження на *Leptothrix*. У 28 випадках (93,3 %) *Leptothrix* не виявлено, а у 2 (6,7 %) збудник лишився.

Ці випадки невадлого лікування, на нашу думку, можна пояснити недостатньо ретельним виконанням пацієнтками схеми лікування, а також недотриманням рекомендацій щодо тимчасової заборони статевих контактів — тобто реінфекцією.

Отже, лікування БВ, асоційованого з *Leptothrix*, виявилось ефективним у 93,3 % випадків. Це, на нашу думку, є достатньо високим результа-

том, особливо з огляду на те, що будь-якої стандартної методики терапії при станах, пов'язаних з *Leptothrix*, на сучасному етапі ще не розроблено.

Наведене вище визначає потребу впровадження у практику лікарів-дерматовенерологів та гінекологів ретельного обстеження пацієнток із симптомокомплексом БВ на наявність *Leptothrix*.

Потребують також уваги результати наших досліджень щодо виявлення *Leptothrix* в уретральних виділеннях 4 (0,37 %) із 1080 обстежених чоловіків. Варто нагадати, що до останнього часу вважалося, що в чоловіків з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей сечостатевої системи лептотрихозу не буває. Результати наведених досліджень можуть свідчити про початок певного патоморфозу з боку *Leptothrix*, що виявляється здатністю цього мікроорганізму колонізувати слизові оболонки сечостатевої системи чоловіків.

Висновки

За даними бактеріоскопічних досліджень мазків із сечівника та піхви *Leptothrix* виявлено у 90 (8 %) з 1120 обстежених жінок із запальними процесами сечостатевого каналу.

З урахуванням результатів вивчення поширеності *Leptothrix* при уrogenітальних інфекціях у жінок обґрунтовано доцільність широкого впровадження в практику дерматовенерологів та гінекологів обов'язкового обстеження пацієнток із симптомокомплексом бактеріального вагінозу на наявність *Leptothrix*.

Розроблено оригінальний метод лікування хворих на бактеріальний вагіноз, асоційований з *Leptothrix*. Повного етіологічного та клінічного виліковування після застосування запропонованого методу терапії досягнуто у 93,3 % обстежених жінок.

Встановлено можливість інфікування на лептотрихоз сечостатевої системи в чоловіків.

Список літератури

1. Быков А.С., Воробьев А.А., Зверев В.В. и др. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии — 2-е изд.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008.— 340 с.
2. Воробьев А.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2004.— 704 с.
3. Гордеева Г.Д. Вагинальный лептотрикс и другие влагалищные инфекции в практике гинеколога // Здоровье женщины.— 2006.— № 1 (25).— С. 101–104.
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз.— СПб, 2001.— 40 с.
5. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник для мед. вузов. 4-е изд., испр. и доп.— СПб: СпецЛит., 2008.— 660 с.
6. Мавров І.І., Белозоров О.П., Тацька Л.С. Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом.— Х.: Факт, 2000.— 120 с.
7. Назарова Е.К., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. Микробиоценоз влагалища и его нарушения // Клини. лабораторн. диагностика.— 2003.— № 2.— С. 25–32.
8. Beth C. Tohill, Charles M. Heilig, Robert S. Klein, Anne Rompalo. Vaginal flora morphotypic and assessment of bacterial vaginosis in women at risk for HIV infection // Infect. Dis. in Obst. and Gynecol.— 2004.— N 12.— P. 121.
9. Cauci S. Vaginal immunity in bacterial vaginosis // Curr. Infect. Dis. Rep.— 2004.— Vol. 6.— P. 450–456.
10. Christine C. Tebes, Lynch C., Sinnott J. The effect of treating bacterial vaginosis on preterm labor // Infect. Dis. Obst. Gynecol.— 2003.— Vol. 194, N 11.— P. 123–129.

11. Hillier S.L. The complexity of microbial diversity in bacterial vaginosis // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 353.— P. 1886—1887.
12. Lamont R.F., Duncan S.L., Mandal D., Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora // *Obst. Gynecol.*— 2003.— Vol. 101.— P. 516—522.
13. Pereira L., Culhane J., McCollum K. et al. Variation in microbiologic profiles among pregnant women with bacterial vaginosis // *Am. J. Obst. Gynecol.*— 2005.— Vol. 193.— P. 746—751.
14. Puapermpoonsiri S., Watanabe K., Kato N., Ueno K. In vitro activities of 10 antimicrobial agents against bacterial vaginosis-associated anaerobic isolates from pregnant Japanese and Thai women // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1997.— Vol. 10.— P. 2297—2299.

В.И. Степаненко, П.В. Федорич, Е.Ю. Мацас, Е.И. Мулькина, Н.Ю. Фронтенко

Диагностика и лечение бактериального вагиноза, ассоциированного с *Leptothrix*

Статья посвящена вопросам диагностики и лечения бактериального вагиноза, ассоциированного с *Leptothrix*. Продемонстрирована возможность инфицирования *Leptothrix* мочеполовой системы у мужчин.

V.I. Stepanenko, P.V. Fedorych, O.Yu. Matsas, O.I. Mulkina, N.Yu. Frontenko

Diagnostics and treatment of bacterial vaginosis, associated with *Leptothrix*

Information about diagnostic and treatment of the bacterial vaginosis associated with *Leptotrix* is presented in the article. Possibility of *Leptothrix* infection of the urogenital system of men is shown.



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

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

²Александровская клиническая больница, Киев

Диагностика урогенитальных нарушений у женщин, обусловленных условно-патогенными микроорганизмами, с применением метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

Ключевые слова

Микробиоценоз влагалища, умеренно выраженный и выраженный дисбиоз, лактобациллы, условно-патогенные и патогенные анаэробные микроорганизмы.

Известно, что мочеполовая система человеческого организма представляет собой экологическую нишу, соответствующую определенной популяции микроорганизмов. Слизистые оболочки органов у здоровых женщин колонизированы достаточно большим количеством микроорганизмов, составляющих биоценоз, характеризующийся разнообразием видов бактерий и включающий широкий спектр микроаэрофилов, факультативных и облигатных анаэробов [3, 4].

В различные периоды жизни микрофлора влагалища женщины претерпевает определенные изменения. Микроэкология влагалища — сложная динамическая экосистема, количественный и качественный состав которой непосредственно зависит от гормональной перестройки (менструация, беременность, менопауза). Изменение биотопов влагалища, других отделов мочеполовой системы и пищеварительного канала могут быть связаны с целым рядом различных факторов [2, 9].

В последние десятилетия значительно расширились представления о влиянии микрофлоры мочеполовой системы на гомеостаз организма хозяина. С микроэкологических позиций стала очевидной необходимость пересмотра представлений о вагинальных инфекциях, вызываемых

условно-патогенными микроорганизмами. Все большее значение приобретают полимикробные ассоциации с различной степенью экологической значимости ассоциантов. В этих условиях одной из первостепенных задач становится поиск своеобразных маркеров нарушения биоценозов влагалища [17].

В настоящее время инфекционно-воспалительные урогенитальные болезни женщин занимают первое место в мире в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Их частота в различных популяциях колеблется от 30 до 80 % [5]. Так, в группах планирования семьи этот показатель составляет 17–19 %, среди лечащихся в клиниках венерических болезней — 24–37 %, среди пациенток с патологическими белями — 61–87 % [12].

Заболевания, вызванные условно-патогенной микрофлорой, могут протекать как с клинически выраженной симптоматикой, так и бессимптомно [1]. Бессимптомное течение заболевания в ряде случаев приводит к позднему обращению больного к врачу и развитию вследствие этого серьезных осложнений. Установлено, что урогенитальные заболевания, вызванные условно-патогенными микроорганизмами, увеличивают риск возникновения инфекций, передающихся

половым путем (сифилис, трихомониаз, гонорея, хламидиоз) и ВИЧ-инфекции [7, 14, 16].

Несвоевременная диагностика этих заболеваний может стать причиной нарушения репродуктивной функции женщины. Так, воспалительные процессы в малом тазу могут нарушать нормальный транспорт ооцита, что может быть причиной трубного бесплодия [11].

Заболевания, вызванные условно-патогенной микрофлорой, могут быть причиной спонтанных аборт, преждевременных родов, а также внутриутробного инфицирования и низкой массы тела плода. Несвоевременная диагностика может стать причиной осложнений после хирургических вмешательств на органах малого таза и постнатальных осложнений [10].

В настоящее время для установления диагноза дисбиоза влагалища используют комплекс клинических и лабораторных критериев, включающий жалобы пациентки (выделения, зуд), объективные клинические проявления (выделения, гиперемия) и нарушения микробиоценоза, выявляемые микроскопическим и культуральными методами.

Передающиеся половым путем инфекции, вызванные условно-патогенной микрофлорой, в подавляющем большинстве случаев не имеют специфических клинических симптомов. Именно поэтому клиническое обследование не позволяет установить этиологическую природу заболевания, она выявляется исключительно с помощью лабораторных методов исследования [9].

Наиболее широко в современной медицинской практике применяется микроскопический способ диагностики инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний. Микроскопическая оценка мазков, окрашенных метиленовым синим по Граму и по Романовскому, включает дифференциацию всего несколько морфотипов без возможности видовой идентификации микроорганизма.

Принципиальным недостатком метода является то, что при микроскопии можно выявить микроорганизмы только тех размеров, которые достаточны для визуализации. Многие виды и роды условно-патогенных микроорганизмов имеют похожие морфотипы, тогда как их патогенные свойства и чувствительность к антибиотикам могут значительно отличаться. Кроме того, микроскопия не позволяет идентифицировать ряд этиологически значимых условно-патогенных возбудителей. Например, некоторые бактерии, такие как *Atopobiumvaginae* [15], которые, как известно, ассоциированы с развитием бактериального вагиноза, не визуализируются при микроскопии, а могут выявляться только

культуральным методом или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [8, 13]. К недостаткам метода можно отнести субъективизм и зависимость результата исследования от квалификации врачей-лаборантов.

Быстрота исполнения, простота, дешевизна обеспечили широкое распространение этого метода. В 1994 году Е.Ф. Кира разработал оригинальную классификацию микроскопической характеристики биоценоза влагалища, в соответствии с которой выделяют четыре типа мазка (Е.Ф. Кира, 2001): нормоценоз, промежуточный тип, дисбиотический тип мазка, характерный для бактериального вагиноза (БВ), и мазок, характерный для вагинита. Последний может быть как специфическим (трихомонадный или кандидозный вагинит (КВ)), так и неспецифическим (НВ).

Однако картину типичного БВ или КВ врачу-микроскописту наблюдать приходится нечасто. Преимущественно встречаются мазки с нормальной картиной микроскопической или промежуточного типа. При этом пациентки могут предъявлять жалобы, а врач-клиницист наблюдать специфическую клиническую картину. Таким образом, выявление промежуточного и нормального типов мазка у пациенток с субъективными и объективными проявлениями урогенитальных заболеваний представляет в большинстве случаев проблему для лечащего врача, так как не позволяет установить этиологически обоснованный диагноз и назначить адекватное лечение.

Более информативной является диагностика урогенитальных заболеваний, вызванных условно-патогенной микрофлорой, путем микробиологического (культурального) исследования. Этот метод позволяет установить видовой состав аэробных, факультативно-анаэробных и некоторых облигатно-анаэробных бактерий и тем самым подтвердить принадлежность микроорганизмов к морфотипам, обнаруженным при микроскопии мазков.

Однако и культуральный метод диагностики не лишен ряда серьезных недостатков. Условно-патогенная микрофлора, являющаяся наиболее частой причиной урогенитальных заболеваний у женщин, представлена, главным образом, анаэробными микроорганизмами. Для обеспечения анаэробных условий культивирования таких микроорганизмов требуется специальное оснащение лаборатории дорогостоящим оборудованием, специальные селективные, питательные среды и высококвалифицированные врачи-микробиологи. Подавляющее большинство лечебных учреждений практического здравоохранения в настоящее время не имеют таких условий.

Существенный недостаток культурального метода — необходимость сохранения высокой жизнеспособности микроорганизмов до момента поступления биоматериала в лабораторию, а также длительные сроки культивирования (в среднем 5 дней).

Метод полимеразной цепной реакции широко применяют для диагностики ИППП. Классическая ПЦР предполагает анализ результатов реакции по «конечной точке». Применение метода ограничено задачами, в которых достаточно ответа «да» или «нет», что не позволяет определить этиологическое значение тех или иных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов без определения их количественной характеристики.

В начале девяностых годов прошлого столетия исследователи предложили регистрировать накопление ДНК непосредственно в ходе ПЦР. К этой идее их подтолкнуло желание использовать метод для количественного определения исходного числа матриц, попавших в реакционную пробирку. Изобретение ПЦР в «реальном времени» существенно упростило технику измерения, сделало подход более точным, а также создало новые возможности для изучения вагинальной биоты.

Материалы и методы

На базе Александровской клинической больницы Киева была исследована тест-система PCR Real-time «Фемофлор-16» научно-производственной фирмы «ДНК-Технология» (Россия). В исследованиях используют прибор ДТ-322 (ООО «НПО ДНК-Технология»). Результаты исследования автоматически регистрируются, данные переводятся в цифровой формат, удобный для трактовки и хранения. Отделы урогенитальной патологии и ДНК-технологии лаборатории Александровской клинической больницы Киева специализируются на диагностике инфекций, передающихся половым путем. В отделе ДНК-технологии применяется традиционная ПЦР, то есть детекция результатов по «конечной точке». В отделе урогенитальной патологии проводится микроскопия окрашенных препаратов по Романовскому.

Были обследованы 46 женщин репродуктивного возраста (18–42 года). У пациенток установлены субъективные и объективные проявления урогенитальных заболеваний и/или выявлен патологический вариант мазка. Критериями исключения из исследования являлись инфекции, вызванные облигатными патогенами (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*). Для оценки биоценоза влагалища применяли микроскопический метод (окраска по Романовскому) и ПЦР-РВ («Фемофлор-16»).

В окрашенных препаратах оценивали наличие полиморфно-ядерных лейкоцитов и их количество, состояние эпителиоцитов и морфология микрофлоры.

Состояние соотношения микрофлоры для нормоценоза в диагностикуме «Фемофлор-16» характеризовалось следующим образом:

1. Общая бакмасса (абсолютный показатель — 10^6 – 10^8).
2. Нормофлора (*Lactobacillus*), нормальный уровень (абсолютный показатель $< 10^6$).
3. Факультативно-анаэробные и анаэробные микроорганизмы не превышают нормального уровня (абсолютный показатель $< 10^4$).
4. Микоуреаплазмы отсутствуют или присутствуют в количестве, не имеющем диагностического значения (абсолютный показатель $< 10^4$).
5. Грибы рода *Candida* — отсутствуют или присутствуют в количестве, не имеющем диагностического значения (абсолютный показатель $< 10^3$). Изменения этих показателей соответствовали изменению состояния биоценоза влагалища.

Используя тест-систему «Фемофлор-16», необходимо уделить особое внимание забору материала. Материалом для исследования методом ПЦР в режиме РВ служит соскоб эпителиальных клеток (мочеиспускательный канал, заднебоковой свод влагалища, цервикальный канал шейки матки). Для получения объективного результата необходимо, чтобы исследуемый материал содержал, возможно, большее количество эпителиальных клеток и минимальное количество слизи и примеси крови. Показателем правильного взятия биоматериала является достаточное количество геномной ДНК человека в пробе. Источником этой ДНК являются эпителиальные клетки, попадающие в пробу при правильной технике взятия биоматериала. Оптимальная величина этого показателя должна составлять не менее 10^5 .

Показатель оценивают в абсолютных значениях. При показателе контроля взятия материала (КВМ), меньшем чем 10^4 , результат ПЦР анализа биоты считается недостоверным, что требует повторного взятия биоматериала.

Результаты и обсуждение

По данным микроскопического исследования у 16 (35 %) пациенток наблюдался нормоценоз, то есть отсутствовала воспалительная реакция, в препарате преобладала палочковая флора, морфологически сходная с лактобациллами. У 19 (41 %) женщин было увеличено количество лейкоцитов во влагалище и в цервикальном канале, присутствовала смешанная микрофлора с преобладанием полиморфной палочковой, что

свидетельствовало об умеренно выраженном дисбиозе и цервиците с нарушением биоты. У 7 (15 %) выявлена коккобациллярная флора с «ключевыми клетками» и у 4 (9 %) отмечался кандидоз с воспалительной реакцией и полиморфизмом морфотипов бактерий (рис. 1).

Применяя методику метода ПЦР в реальном времени, мы получили следующие результаты. Только у 2 (4 %) пациенток выявлен нормоценоз, то есть преобладали лактобациллы в 10^6 – 10^7 с минимальным количеством факультативной анаэробной флоры. 7 (15 %) пациенток имели выраженный дисбиоз, лактобацилл не было, доминировали как факультативно-анаэробные, так и анаэробные микроорганизмы. В 8 (17 %) случаях наблюдался умеренный дисбаланс — показатель лактобацилл было в норме или снижен и составлял 10^3 – 10^6 с присутствием в разных количествах факультативно-анаэробных и анаэробных бактерий, это состояние определялось как компенсированный дисбаланс и требовало дальнейшего наблюдения. У 29 (64 %) пациенток было снижено количество лактобацилл с выраженным преобладанием факультативно-анаэробных и анаэробных микроорганизмов. Это состояние определялось как анаэробный дисбаланс (рис. 2). Таким образом, при исследовании биоценоза влагалища и цервикального канала методом ПЦР-РВ в 96 % случаев была установлена этиология патологического процесса во влагалище и цервикальном канале.

Также была проанализирована структура биоценоза влагалища по результатам ПЦР-РВ в зависимости от микроскопического метода. Из 16 пациенток при микроскопической оценке нормоценоза только у 2 количественным методом ПЦР установлен значительный показатель нормофлоры. У 8 женщин определялся умеренный дисбаланс, то есть количество лактобацилл было в норме или снижено. Однако при этом показатель факультативно-анаэробных и анаэробных

микроорганизмов превышал допустимые концентрации: преобладали *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Eubacterium spp.*, абсолютный показатель — $10^{4.5}$ – $10^{6.5}$. Особого внимания заслуживают случаи умеренного дисбаланса выраженной воспалительной реакции во влагалище и цервикальном канале. При цитоморфологическом исследовании мы, как правило, наблюдаем картину увеличения воспалительных элементов и большое количество смешанной флоры с преобладанием полиморфных палочек. Методика ПЦР-РВ позволяет определить не только этиологические агенты, но и их количественный состав. У остальных 6 пациенток с нормоценозом и у 19 с умеренным дисбиозом, а также бактериальным вагинитом и цервицитом отмечено значительное увеличение количества анаэробной микрофлоры. В микробиоценозе у этих больных преобладали не только факультативно-анаэробные и анаэробные микроорганизмы, но и микоуреаплазмы $> 10^{6.5}$. Это состояние определялось как анаэробный дисбаланс и требовало последующего лечения.

Необходимо отметить, что в группе женщин с умеренным и анаэробным дисбалансом, а также с повышенным показателем воспалительных элементов во влагалище и цервикальном канале при использовании морфологии мазка не выявлены дрожжеподобные грибы рода *Candida species*. Количественное определение *Candida species* показало в большинстве случаев концентрации от 10^4 и более, вместе с факультативно-анаэробными и анаэробными микроорганизмами в различной концентрации, то есть эти случаи можно рассматривать как полимикробные ассоциации. Повышенные концентрации грибов *Candida species* в микробном пейзаже женщин свидетельствуют о значительном снижении местных защитных механизмов и возможности хронического рецидивирующего течения заболевания.

Умеренный дисбиоз, цервицит — 41%

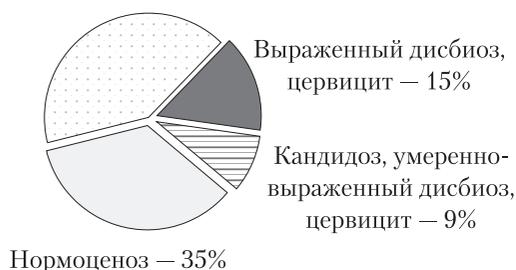


Рис. 1. Оценка биоценоза влагалища и цервикального канала методом микроскопии окрашенного препарата по Романовскому



Рис. 2. Оценка биоценоза влагалища и цервикального канала методом ПЦР в реальном времени

Таблица. Микробные ассоциации, выделенные в урогенитальном тракте у женщин при бактериальном вагинозе

Микроорганизмы	Пациентка						
	1	2	3	4	5	6	7
Enterobacteriaceae	10 ^{5,6}	10 ^{3,8}	—	—	10 ^{5,1}	10 ^{3,4}	—
Streptococcus spp.	10 ^{4,3}	—	10 ^{4,7}	10 ^{5,1}	—	10 ^{2,9}	10 ^{3,8}
Staphylococcus spp.	—	10 ^{4,7}	10 ^{3,5}	—	10 ^{3,6}	10 ^{3,9}	10 ^{4,7}
Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.	10 ^{4,2}	—	10 ^{6,8}	—	—	10 ^{4,9}	10 ^{6,5}
Eubacterium spp.	—	—	10 ^{3,8}	—	10 ^{4,1}	—	10 ^{2,8}
Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.	10 ^{3,8}	—	—	10 ^{3,5}	—	10 ^{3,6}	—
Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.	10 ^{3,2}	10 ^{4,5}	—	10 ^{3,1}	—	—	—
Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.	—	—	10 ^{4,5}	—	10 ^{3,9}	—	10 ^{3,6}
Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.	—	10 ^{5,3}	—	10 ^{4,3}	10 ^{4,6}	—	—
Peptostreptococcus spp.	10 ^{5,3}	10 ^{4,6}	—	—	—	10 ^{3,8}	—
Atopobiumvaginae	—	—	10 ^{3,4}	10 ^{5,3}	10 ^{5,7}	—	—
Mycoplasma hominis	—	—	10 ^{5,7}	—	—	10 ^{3,9}	10 ^{4,1}
Ureaplasma (urealyticum + parvum)	10 ^{4,5}	—	10 ^{3,8}	—	10 ^{4,2}	—	—
Candida spp.	10 ^{3,6}	10 ^{3,5}	10 ^{4,0}	10 ^{3,8}	10 ^{3,4}	10 ^{4,2}	10 ^{3,9}

Отсутствие лактобацилл в биоценозе влагалища и цервикального канала у женщин определяется как выраженный дисбиоз. Это состояние легко диагностируется методом окрашенных препаратов, то есть отсутствие лактобацилл и наличие коккобациллярной флоры и «ключевых» клеток. В наших исследованиях результаты метода окрашенных препаратов и ПЦР в реальном времени совпали. При этом у 7 пациенток диагностирован выраженный дисбиоз. Однако морфологически не всегда удавалось установить инфекционного агента. При выраженном дисбиозе нет единого микробного фактора, хотя до недавнего времени это состояние ассоциировалось преимущественно с *Gardnerella vaginalis*. Среди микробных агентов, влияющих на развитие этой патологии, кроме *Gardnerella vaginalis*, были выделены следующие микроорганизмы (таблица): *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Clostridium spp.*, *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Sneathia spp.*, *Veillonella spp.*, *Candida spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*

Результаты исследований позволили установить, что у ряда обследованных женщин выраженные дисбиотические изменения ассоциированы с большим количеством разнообразной микробиоты. При этом у 4 пациенток из 7 выраженный дисбиоз был ассоциирован с *Gardnerella*

vaginalis, а у 3 женщин доминировали трудно визуализируемые микроорганизмы, такие как *Mobiluncus spp.* и *Atopobium vaginalis*.

Таким образом, метод ПЦР-РВ позволил определить морфологию микроорганизмов и дать количественную оценку дисбиотического соотношения. Пример выраженного дисбаланса с наличием трудно культивируемых микроорганизмов — *Mobiluncus spp.* и *Atopobium vaginalis*. Эти микроорганизмы обладают свойством резистентности к стандартной лекарственной терапии препаратами имидазолового ряда. Поэтому необходимо определение не только их наличия, но и количественного состава. Выявление дисбиоза позволяет назначить адекватную терапию.

Выводы

Молекулярно-биологический метод ПЦР-РВ, являясь высокочувствительным и высокоспецифичным, позволяет выявить инфекции у женщин с субъективными и объективными проявлениями урогенитальных заболеваний.

Применение диагностикума «Фемофлор-16» помогает получить информацию не только о спектре присутствующих микроорганизмов, но и об их количественных характеристиках.

Метод ПЦР-РВ более информативен по сравнению с микроскопическим методом и имеет высокую диагностическую чувствительность и специфичность.

ПЦР-РВ помогает врачу-клиницисту ускорить установление диагноза и разработать индивидуальную схему лечения.

Список літератури

1. Адашкевич В.П. Інфекції, передавані статевим шляхом.— М.: Медкнига, 2006.— 425 с.
2. Анкірська А.С., Муравьєва В.В. Опы́т мікробіологічної діагностики оппортуністических інфекцій влагалища // Акушерство і гінекологія.— 2006.
3. Быков А.С., Воробьев В.В., Зверев В.В. и др. Атлас по медіцинській мікробіології, вірусології і імунології.— 2-е изд.— М.: Медіцинське інформаційне агентство, 2008.— 340 с.
4. Воробьев А.А. Медіцинська мікробіологія, вірусологія і імунологія.— М.: Медіцинське інформаційне агентство, 2006.— 704 с.
5. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Діагностика інфекцій, передаваних статевим шляхом.— М.: Бинном, 2007.— 320 с.
6. Кіра Е.Ф. Бактеріальний вагіноз.— СПб: Нева-Люкс, 2001.— 364 с.
7. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Витвицкая Ю.Г. Урогенітальні інфекції, обумовлені умовно-патогенною біотою у жінок репродуктивного віку: Посібник для лікарів — М., 2009.— 30 с.
8. Молекулярна діагностика: Сб. трудов колектив. авт. / Під ред. В.И. Покровського.— Т. 3.— М.: Киселева Н.В., 2010.— С. 187—309.
9. Назарова Е.К. Мікробіоценоз влагалища і його порушення // Клініч. лабораторна діагностика.— 2003.— № 2.— С. 25—32.
10. Орлова В.С., Набережнев Ю.И. Нормоценоз влагалища у жінок репродуктивного віку, механізми його регуляції і дисбіотическіє варіанти // Рос. вестн. акушера-гінеколога.— 2007.— Т. 7, № 4.— С. 36—39.
11. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы.— М.: МЕДпресс, 2003.— 203 с.
12. Beth C. Tohill, Charles M. Heilig, Robert S. Klein, Anne Rompalo. Vaginal flora morphotypic and assessment of bacterial vaginosis in women at risk for HIV infection // Inf. Dis. Obstet. Gynecol.— 2004.— N 12.— P. 121.
13. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. et al. The association of *Atopobiumvaginae* and *Gardnerellavaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // J. Infect. Dis.— 2006.— Vol. 194.— P. 828—836.
14. Cauci S. Vaginal immunity in bacterial vaginosis // Curr. Infect. Dis. Rep.— 2004.— Vol. 6.— P. 450—456.
15. Ferris M., Maształ A., Martin D. PCR assay using primers specific for *A. vaginae* detected this organism in specimens from women with bacterial vaginosis but not from women with normal vaginal flora // J. Clin. Microbiol.— 2004.— Vol. 42.— P. 136—148.
16. McDonald J.A., French J.L., Seo K. Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis // Am. J. Obstet Gynecol.— 1993.— Vol. 169.— P. 463—466.
17. Ness R.B., Hillies S.L., Richter H.E. et al. Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina // Obstet. Gynecol.— 2002.— Vol. 100.— P. 765—772.

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

Діагностика урогенітальних порушень у жінок, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу

Проведено порівняльний аналіз стану біоценозу піхви у жінок за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням тест-системи «Фемофлор-16» та методу мікроскопії забарвленого препарату за Романовським. Доведено перевагу методу полімеразної ланцюгової реакції.

E.P. Shevchenko, E.Yu. Matsas, E.I. Mulkina, O.N. Slobodyanyuk

Diagnostic of the urogenital disorders associated with opportunistic microorganisms in women using polymerase chain reaction method in the real time regimen

A Comparative analysis of vaginal biocoenosis with polymerase chain reaction in the real time using *Femoflor-16* test system and method of microscopy of dyed specimens according the Romanovsky method is made. Advantages of method of polymerase chain reaction is proven.

Г.У. Раборн¹, А.И. Мартел², М. Лассонд³,
М.А.О. Льюис⁴, Р. Бун⁵, С.Л. Спруанс⁶

¹ Университет Альберты, Эдмонтон, Канада

² Университет Лаваль, Сент-Фуа, Квебек, Канада

³ Больница Нотр-Дам, Монреальский университет,
Канада

⁴ Медицинский колледж Уэльского университета,
Кардифф, Великобритания

⁵ Компания «ГлаксоСмитКляйн», Харлоу,
Великобритания

⁶ Медицинская школа Университета штата Юта,
Солт-Лейк Сити, США

Эффективность терапии лабиального простого герпеса кремом, содержащим пенцикловир: сводные результаты двух исследований*

Рецидивирующий лабиальный простой герпес, также известный как «лихорадка» на губах, является распространенным заболеванием, которое характеризуется периодическим возникновением везикулярных высыпаний преимущественно на губах и коже вокруг рта. Качество жизни людей, страдающих этим заболеванием, особенно с частыми рецидивами, ощутимо снижается. Острая боль, психологический дискомфорт из-за обезображивания лица и психосоциальные нарушения, связанные с лабиальным простым герпесом, мотивируют пациентов к поиску безопасных и эффективных средств лечения.

Из-за особенностей патогенеза и быстрого развития заболевания возможности терапевтического вмешательства ограничены. Согласно данным плацебоконтролируемых клинических исследований, в типичных случаях герпетические поражения сохраняются семь-восемь дней, но у отдельных пациентов продолжительность рецидивов может отличаться весьма существенно, а без лечения эпизоды заболевания длятся гораздо дольше [1–3].

В ходе крупных и надлежащим образом контролируемых исследований других противови-

русных препаратов, применяемых при лечении лабиального простого герпеса, не удалось четко и однозначно продемонстрировать многочисленные терапевтические преимущества препарата для местного применения у пациентов с нормальным иммунным статусом [4, 5].

Пенцикловир является уникальным нуклеозидным аналогом, эффективность, селективность и спектр противовирусного действия которого аналогичны таковым у ацикловира [6]. В культуре клеток пенцикловир продемонстрировал высокую активность в отношении вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов. В клетках, инфицированных вирусом простого герпеса (ВПГ), пенцикловир избирательно фосфорилируется вирусной тимидинкиназой до пенцикловира монофосфата, который затем под действием клеточных ферментов превращается в активный трифосфат [7]. В отличие от ацикловира в ВПГ-инфицированных клетках пенцикловира трифосфат имеет более длительный период полувыведения (как минимум в 10–20 раз дольше), а его активность сохраняется и без внеклеточного вещества, что свидетельствует о потенциальных фармакологических преимуществах пенцикловира.

В настоящей статье представлен анализ результатов двух многоцентровых исследований эффективности и безопасности 1 % крема пенцикловира в местной терапии рецидивов лабиального простого герпеса у пациентов, в остальном практически здоровых. Результаты отдель-

* G. Wayne Raborn, Alain Y. Martel, Michel Lassonde, Michael A.O. Lewis, Ron Boon, Spotswood L. Spruance; on behalf of the Worldwide Topical Penciclovir Collaborative Study Group. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream. Combined results of two trials // J. Am. Dent. Assoc.—2002.— Vol. 133.— P. 303—309.

ных ранее опубликованных исследований оказались удивительно схожими и указывали на терапевтические преимущества крема, содержащего пенцикловир [8, 9]. Мы объединили клинические данные этих двух исследований, чтобы лучше осветить сравнительный эффект раннего и позднего начала лечения, определяемого стадией поражения, а также важность соблюдения рекомендаций по применению исследуемого препарата. В результате были собраны наиболее полные на сегодняшний день данные, полученные в ходе исследований противовирусных препаратов при лечении лабиального простого герпеса.

Методы

Оба исследования были проведены в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Перед набором пациентов и получением их информированного согласия на участие в исследовании соответствующие местные органы предоставили разрешение комитета по вопросам этики или экспертного совета лечебного учреждения, являющегося клинической базой проведения исследования.

Пациенты. В первое исследование, проводимое в 43 клинических центрах Европы, Канады и Сингапура, было включено 2364 пациента. Во второе исследование, проходившее в 31 клиническом центре Соединенных Штатов Америки, вошли еще 2209 пациентов. В исследованиях принимали участие мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с хорошим общим состоянием здоровья. В анамнезе пациентов, отобранных для исследований, был клинически диагностированный лабиальный простой герпес, рецидивирующий не менее трех раз в год; более чем в 50 процентах случаев перед возникновением рецидива появлялись продромальные симптомы с последующим развитием типичной клинической картины герпетического поражения. В исследования не включали пациентов, у которых часто (более 25 процентов случаев) возникали «ложные» продромальные симптомы или последующие элементы поражения не развивались, останавливаясь на стадии папулы (также известны как «остановившиеся поражения»). Женщины детородного возраста давали согласие на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и исключались из него в случае беременности. В течение 30 дней перед началом применения исследуемого препарата запрещалось использование противовирусных препаратов, а также системных кортикостероидов. Не разрешалось местное нанесение любых других средств на область поражения.

Исследуемый препарат. Исследуемыми препаратами являлись либо 1 % крем пенцикловира на цетомакроголовой основе, содержащей 40 % пропиленгликоля, либо соответствующее плацебо — крем, имеющий такое же вещество-носитель и те же вспомогательные вещества, что и испытуемый препарат, но без пенцикловира в составе.

При включении в исследование пациентов рандомизировали для получения двойного слепого лечения и рекомендовали наносить исследуемый препарат на пораженный участок в течение первого часа с момента появления первых признаков или симптомов рецидива лабиального простого герпеса. Пациенты должны были наносить крем не менее шести раз в первый день и продолжать применять крем каждые два часа во время периода бодрствования четыре последующие дня.

Маскирование и назначение лечения. Препараты для двойного слепого исследования были упакованы в идентичные по внешнему виду 10-граммовые тубы. Пациентам последовательно назначали исследуемый препарат, который был пронумерован в соответствии с рандомизационными кодами, сгенерированными на компьютере, определенная серия номеров которых была закреплена за каждым из исследователей (размер блока составлял четыре или восемь). Назначенный исследуемый препарат выдавали пациентам заранее в момент их включения в исследование, чтобы они могли самостоятельно начать лечение. На протяжении обоих исследований маскирование лечения не нарушалось, и рандомизационный код ни одного из пациентов не был раскрыт.

Дизайн исследования и процедуры. Оба испытания были проспективными, рандомизированными, двойными слепыми, плацебоконтролируемыми с двумя параллельными группами. После включения в исследование и рандомизированного получения препарата пациентов просили в течение 24 часов от момента начала лечения известить об этом клинику и ежедневно посещать ее до тех пор, пока не произойдет слущивание всех корочек, образовавшихся на месте поражения. Затем пациенты должны были приходить в клинику через день, пока кожа полностью заживет.

Во время каждого из визитов исследователи регистрировали данные о стадии и площади поражения, возникновении новых очагов высыпаний. На стадии везикул и изъязвления из зоны поражения ежедневно брали мазки с целью выделения вируса. Наличие или отсутствие ВПГ определяли методом культивирования вируса. Кроме того, четыре раза в день пациенты запол-

няли карточку пациента с целью самооценки стадии поражения и интенсивности боли. Сведения о побочных явлениях собирали при каждом посещении пациентами клиники.

Производился сбор данных, касающихся 1 вылеченного рецидива у каждого больного. С пациентами, которые не приходили в клинику для оценки их состояния, связывались по телефону один раз в месяц. Пациентам, у которых с момента включения в исследование возник рецидив заболевания и которые во время этого эпизода не применяли исследуемый препарат, разрешалось продолжить участие в исследовании.

Оценка эффективности. Клиническими показателями эффективности лечения служили заживление типичных элементов поражений (везикул, язв и корок), исчезновение боли в месте поражения и продолжительность выделения вируса. Первичным критерием оценки эффективности терапии являлось заживление типичных поражений. Влияние лечения на заживление очагов поражения оценивали двумя способами: путем определения времени заживления типичных поражений и процента пациентов, у которых типичные поражения исчезли к 6-му и к 8-му дню. Исчезновение боли в зоне поражения и прекращение выделения вируса анализировались как показатели, определяемые временем до наступления события.

Статистический анализ. Мы провели анализ объединенной популяции пациентов, участвовавших в этих двух клинических исследованиях пенцикловира. Анализ эффективности проводили в популяции пациентов, которым было назначено лечение. В нее вошли все, кто хотя бы один раз применил исследуемый препарат. Показатели, определяемые временем до наступления события, оценивали от момента начала применения препарата и до разрешения патологического процесса. Различия между методами терапии определяли с помощью модели регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса [10]. Скорость нормализации состояния пациентов, которые применяли крем, содержащий пенцикловир, и пациентов группы плацебо выражалась как отношение рисков (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Различия между методами лечения с точки зрения количества пациентов, у которых не было типичных поражений на 6-й и 8-й день исследования, анализировали с помощью метода Кокрана — Мантеля — Хенцеля (Cochran — Mantel — Haenszel) и выражали в виде отношения шансов (ОШ) и 95 % ДИ. Во всех статистических анализах эффекты терапии были стратифицированы по исследовательским центрам. Для ОР и ОШ значение > 1

указывало на более благоприятный эффект лечения кремом, содержащим пенцикловир.

Мы проводили анализ заживления герпетических поражений во всей популяции участников исследований в целом с использованием оценок, данных исследователями и самими пациентами, с целью подтверждения этих результатов. Между этими данными отмечена положительная корреляция (ранговый коэффициент корреляции Спирмана составил 0,74—0,90). Пациенты, начавшие лечение, были разделены на подгруппы в зависимости от того, как они оценивали стадию поражения на момент начала лечения, поскольку первая оценка исследователями могла быть проведена в течение до 24 часов после начала терапии. Частота оценивания пациентами (четыре раза в день) также позволяла более точно анализировать время до заживления поражения, чем плановые оценки, проводимые исследователями (один раз в день).

Результаты

Демографические характеристики популяции участников исследования. В эти исследования были включены и рандомизированы для получения маскированного исследуемого препарата в общей сложности 4573 пациента. Из них 3057 пациентов (1516 — получавшие пенцикловир, и 1541 — плацебо) применяли исследуемый препарат в связи с возникновением рецидива лабиального простого герпеса. У 83 % из них (2537 человек: 1254 пациента, принимавших пенцикловир, и 1283 — плацебо) развилась типичная картина герпетического поражения.

При изучении популяции всех пациентов, которым было назначено лечение, установлено, что основные демографические показатели и данные клинического анамнеза в обеих группах сопоставимы. Средний возраст пациентов, начавших лечение, составил 39 лет. Популяция состояла в основном из женщин (74 %) и белых европейцев (97 %). У 97 % пациентов в анамнезе были случаи лабиального простого герпеса, возникновению которых обычно предшествовал продромальный период, и преимущественно развивались типичные герпетические высыпания. В среднем пациенты страдали этим заболеванием немногим более 20 лет, а частота возникновения рецидивов составляла до шести эпизодов в год (табл. 1).

Таблица 2 демонстрирует, что заживление поражений происходило достоверно быстрее ($p = 0,0001$) в группе пациентов, принимавших пенцикловир, по сравнению с группой плацебо, что отметили как исследователи (ОР = 1,22; 95 % ДИ 1,13—1,33), так и пациенты (ОР = 1,31; 95 % ДИ 1,20—1,42). Процент случаев заживле-

ния поражений к 6-му дню, согласно наблюдениям исследователей, был достоверно выше ($p = 0,001$) в группе пенцикловира (70 %) по сравнению с группой плацебо (59 %) ($OR = 1,52$; 95 % ДИ 1,19–1,94). Аналогичный результат ($p < 0,001$) на 6-й день терапии указали и пациенты – 69 % в группе пенцикловира и 58 % в группе плацебо ($OR = 1,57$; 95 % ДИ 1,23–1,99). Процент случаев заживления поражений к 8-му дню, согласно наблюдениям исследователей, был достоверно более высоким ($p = 0,012$) в группе пенцикловира (85 %) по сравнению с группой плацебо (78 %) ($OR = 1,48$; 95 % ДИ 1,09–2,00). Аналогичный результат ($p = 0,002$) на 8-й день лечения отметили также 84 % пациентов в группе пенцикловира и 76 % в группе плацебо ($OR = 1,58$; 95 % ДИ 1,18–2,11).

Между группой пенцикловира (3,5) и группой плацебо (4,2) отмечено достоверное разли-

чие ($p = 0,0001$) в количестве дней до полного исчезновения боли в зоне поражения ($OR = 1,28$; 95 % ДИ 1,17–1,39).

Лечение на ранних и поздних стадиях развития поражений. При проведении анализа в зависимости от стадии развития поражения на момент начала применения препарата считалось, что его прием на стадии «покалывания» (продромальный период или эритема) является «ранним» началом лечения, а в тот момент, когда уже развилось поражение (стадия папулы или позже), начало лечения оценивали как «позднее» (табл. 3). Существовало достоверное различие в отношении заживления поражений, свидетелемствовавшее в пользу пенцикловира в сравнении с плацебо при раннем ($p = 0,001$; $OR = 1,22$; 95 % ДИ 1,09–1,38), позднем ($p = 0,0001$; $OR = 1,38$; 95 % ДИ 1,22–1,57) начале лечения и начале лечения на стадии появления везикул ($p = 0,0115$;

Таблица 1. Сведения о клиническом анамнезе пациентов по группам исследования

Показатель	Пенцикловир (n = 1516)	Плацебо (n = 1541)
Демографические характеристики		
Женщины, %	74	74
Европеоидная раса, %	97	96
Средний возраст, годы (диапазон)	39 (18–84)	38 (18–82)
Анамнез заболевания лабиальным герпесом		
Средняя продолжительность заболевания, годы (диапазон)	22 (0–70)	21 (1–72)
Среднее количество рецидивов заболевания в год (диапазон)	6 (1–99)	6 (2–50)
Предвестник заболевания, %	> 97	> 98
Классические поражения, %	> 97	> 97

Таблица 2. Данные об исчезновении боли и заживлении поражений по группам исследования

Показатель	Пенцикловир	Плацебо	ОР (95 % ДИ)	p
Излечение				
Данные исследователей				
Количество случаев	1254	1283	–	–
Дни	5	6	1,22 (1,13–1,33)	0,0001
День 6	70 %	59 %	1,52 (1,19–1,94)	0,001
День 8	85 %	78 %	1,48 (1,09–2,00)	0,012
Оценка пациентов				
Количество случаев	1272	1289	–	–
Дни	4,6	5,4	1,31 (1,20–1,42)	0,0001
День 6	69 %	58 %	1,57 (1,23–1,99)	< 0,001
День 8	84 %	76 %	1,58 (1,18–2,11)	0,002
Исчезновение боли. Данные исследователей				
Количество случаев	1217	1238	–	–
Количество дней до исчезновения боли	3,5	4,2	1,28 (1,17–1,39)	0,0001

Таблица 3. Заживление поражений и исчезновение боли при лечении на ранней стадии, поздней стадии и стадии везикул по группам исследования

Стадия	Показатель	Пенцикловир	Плацебо	ОР (95 % ДИ)	p
Заживление поражений					
Ранняя	Количество случаев	656	664	—	—
	Дни	4,9	5,5	1,22 (1,09–1,38)	0,001
Поздняя	Количество случаев	609	620	—	—
	Дни	4,2	5,1	1,38 (1,22–1,57)	0,0001
Блистер	Количество случаев	195	200	—	—
	Дни	4,0	5,1	1,39 (1,08–1,79)	0,0115
Исчезновение боли в зоне поражения					
Ранняя	Количество случаев	632	645	—	—
	Дни	3,8	4,3	1,25 (1,10–1,41)	0,0004
Поздняя	Количество случаев	578	588	—	—
	Дни	3,4	4,3	1,36 (1,19–1,55)	0,0001
Блистер	Количество случаев	186	185	—	—
	Дни	2,7	4,1	1,51 (1,16–1,96)	0,0023

Примечание. Ранняя стадия — продромальный период и стадия эритемы, поздняя — стадия папулы или позже, блистер — только стадия везикулы или пустулы.

ОР = 1,39; 95 % ДИ 1,08–1,79). Отмечено достоверное различие и в исчезновении боли в зоне поражения, свидетельствующее в пользу пенцикловира в сравнении с плацебо при раннем (p = 0,0004; ОР = 1,25; 95 % ДИ 1,10–1,41), позднем (p = 0,0001; ОР = 1,36; 95 % ДИ 1,19–1,55) начале лечения и начале лечения на стадии появления везикул (p = 0,0023; ОР = 1,51; 95 % ДИ 1,16–1,96). Отличия между группами в отношении процента пациентов, у которых развитие поражений остановилось, не отмечены. Установлено, что польза при позднем начале лечения сопоставима с таковой у пациентов, начавших лечение на ранних стадиях поражения.

Соблюдение рекомендаций по применению исследуемого препарата. Семьдесят два процен-

та пациентов продемонстрировали удовлетворительное соблюдение рекомендаций по применению препарата (нанесение крема не менее шести раз в сутки в течение четырех дней). Мы оценили эффективность лечения пенцикловиром у пациентов, соблюдавших и не соблюдавших рекомендации по применению исследуемого препарата. В подгруппе пациентов, принимавших пенцикловир, которые соблюдали рекомендации по применению исследуемого препарата, то есть наносили крем не менее шести раз в сутки в течение первых четырех дней, продемонстрировано достоверно более быстрое заживление очагов поражения и исчезновение боли по сравнению с другими участниками исследования, получавшими плацебо (табл. 4).

Таблица 4. Эффективность лечения в зависимости от соблюдения рекомендаций по применению препарата

Показатель		Соблюдение рекомендаций		Несоблюдение рекомендаций	
		Поражения	Боль	Поражения	Боль
Количество случаев	Пенцикловир	971	936	301	281
	Плацебо	958	924	331	314
Медиана, дни	Пенцикловир	4,6	3,5	4,5	3,5
	Плацебо	5,6	4,3	4,6	3,8
Отношение рисков (95 % ДИ)		1,39 (1,26–1,53)	1,33 (1,20–1,47)	1,12 (0,93–1,36)	1,20 (0,98–1,47)
p		0,0001	0,0001	0,242	0,071

Примечание. Поражения: типичные поражения, оценивавшиеся пациентами.

Боль: боль у пациентов с типичными поражениями, оценивавшимися пациентами.

Безопасность. Установлено, что частота, а также профиль всех побочных явлений, о возникновении которых сообщали пациенты в ходе исследований, в группах пенцикловира и плацебо аналогичны. Кроме того, частота возникновения побочных явлений, связанных с применением исследуемого препарата (в том числе и любых явлений, для которых причинно-следственная связь с применением препарата является возможной или неизвестной), по наблюдениям исследователей, была сопоставимой в группе пенцикловира (3,3 % пациентов) и в группе плацебо (5,3 %). Наиболее распространенными побочными явлениями были реакции в месте нанесения препарата (локализованное раздражение, парестезии, гипестезия), наблюдавшиеся у 2,1 % пациентов, получавших пенцикловир, по сравнению с 2,9 % плацебо.

Обсуждение

На основании этих многочисленных данных мы сочли убедительными доказательства того, что применение пенцикловира при рецидивирующем лабиальном простом герпесе у пациентов с нормальным иммунным статусом является эффективным в отношении целого ряда клинически значимых исходов, даже в тех случаях, когда препарат применяли не на ранних стадиях развития поражения, а гораздо позже.

На основании анализа объединенных результатов этих двух исследований были получены убедительные доказательства того, что крем, содержащий пенцикловир, эффективно ускоряет заживление и устраняет боль, сокращая их сроки примерно на один день. Достоверные клинические и вирусологические преимущества получены и в тех случаях, когда лечение кремом с пенцикловиром начиналось на более поздних стадиях развития поражения, когда уже появились везикулы. Пациенты, соблюдавшие рекомендации по применению препарата, получили достоверно большую пользу от лечения, чем те, чья приверженность лечению была ниже. Положительный результат, полученный на основании этих сводных данных, подтверждается и данными отдельных исследований, о которых сообщалось ранее [8, 9]. Крем, содержащий пенцикловир, разрешен к продаже на основных международных рынках в качестве средства для лечения лабиального простого герпеса. Он был первым препаратом для наружного применения, разрешенным к продаже в США как средство для местного лечения герпеса.

Мы не обнаружили различий между методами лечения в отношении процента пациентов, у которых во время исследования развитие поражений останавливалось. Этот вывод согласуется

с современной теорией о том, что повторное инфицирование эпидермиса является следствием процесса мультифокальной инокуляции одного нейрона. Применение нуклеозидных противовирусных препаратов вряд ли сможет повлиять на этот процесс. Такая точка зрения подтверждается и данными патогистологических исследований [10]. Как следствие, только два или три цикла репликации вируса смогут привести к слиянию патологических очагов и возникновению клинических проявлений заболевания [11].

Судя по результатам проведенных клинических исследований, ни один из противовирусных препаратов пока не смог четко и убедительно продемонстрировать способность предотвращать возникновение высыпаний, характерных для лабиального простого герпеса [12]. Однако в отношении пенцикловира еще идет накопление данных. По итогам одного небольшого исследования сообщалось, что крем, содержащий пенцикловир, был эффективен при лечении рецидивирующего лабиального простого герпеса, в то время как крем с ацикловиром оказался неэффективным [13]. В другом исследовании успешно лечили лабиальный простой герпес, вызванный воздействием солнечного света, с помощью крема, содержащего пенцикловир [14].

В отношении ни одного из противовирусных препаратов ранее не сообщалось о получении достоверной клинической пользы при лечении поражений на стадии папул и везикул. Главным при лечении лабиального простого герпеса, как правило, считалось раннее начало противовирусной терапии — в течение нескольких часов от момента появления первых признаков или симптомов рецидива заболевания. Результаты исследований крема, содержащего пенцикловир, показали возможность уменьшения вирусной репликации и ускорения разрешения патологического процесса даже в тех случаях, когда лечение начинается не в продромальном периоде или на стадии эритемы, а позже. Однако точный механизм его действия требует дальнейшего изучения.

Другим важным открытием настоящего исследования стало существенное различие в эффективности препарата у пациентов, соблюдавших режим дозирования препарата, и тех, кто его не соблюдал. При разработке протокола исследования было решено, что препарат будет наноситься часто (каждые два часа во время периода бодрствования), поскольку было опасение, что при нанесении препарата на очаги поражения, расположенные на губах или вблизи губ, возможно преднамеренное или непреднамеренное удаление крема при касании этих участков кожи

руками или языком. Хотя это уже было подтверждено ранее для солнцезащитных средств, сведения, полученные нами, являются первыми данными, указывающими на то, что «стойкость» лекарственной формы и длительность воздействия препарата для наружного применения могут иметь важное значение для лечения лабиального простого герпеса.

Выводы

В результате объединения результатов двух исследований получены наиболее полные на сегодняшний день данные, касающиеся применения противовирусных препаратов при лечении лабиального простого герпеса. Крем, содержащий пенцикловир, являлся первым противовирусным препаратом для местного применения, оказывающим достоверное влияние на течение рецидива лабиального простого герпеса и разрешенным в США по этому показанию. Независимо от

времени начала терапии, в раннюю или позднюю стадию развития поражений, при местном применении пенцикловир был эффективен в своем положительном воздействии на течение рецидива лабиального простого герпеса.

Данное исследование частично финансировалось за счет гранта компании ГлаксоСмитКляйн, Рисерч Трайенгл Парк, Северная Каролина, и Оаквилль, Онтарио, Канада.

Авторы хотели бы выразить благодарность Г. Линн Марксу, доктору медицинских наук, «ГлаксоСмитКляйн», Филадельфии и Элизабет Лавендер, «ГлаксоСмитКляйн», Харлоу, графство Эссекс, Англия, за их вклад в написание и редактирование данной статьи, а также Майклу Грейсу, доктору философии из Университета Альберты, факультета медицины и стоматологии, Эдмонтон, Альберта, Канада, за помощь в редактировании настоящей статьи.

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

Список литературы

1. Spruance S.L., Stewart J.C., Rowe N.H. et al. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral acyclovir // J. Infect. Dis.— 1990.— 161.— P. 185–190.
2. Spruance S.L., Stewart J.C., Freeman D.J. et al. Early application of topical 15 % idoxuridine in dimethyl sulfoxide shortens the course of herpes simplex labialis: a multicenter placebo-controlled trial // J. Infect. Dis.— 1990.— 161.— P. 191–197.
3. Raborn G.W., McGaw W.T., Grace M. et al. Oral acyclovir and herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // JADA.— 1987.— 115.— P. 38–42.
4. Spruance S.L. Herpes simplex labialis // Clinical management of herpes viruses / Ed. by S.L. Sacks, S.E. Straus, R.J. Whitley, P.D. Griffiths.— Amsterdam, Netherlands: IOS Press, 1995.— P. 3–42.
5. Worrall G. Topical acyclovir for recurrent herpes labialis in primary care // Can. Fam. Physician.— 1991.— 37.— P. 92–98.
6. Boyd M.R., Safrin S., Kern E.R. Penciclovir: a review of the spectrum of activity, selectivity, and cross resistance patent // Antiviral. Chem. Chemother.— 1993.— 4 (suppl. 1).— P. 3–11.
7. Vere Hodge R.A. Fanciclovir and penciclovir: the mode of action of famciclovir including its conversion to penciclovir // Antiviral. Chem. Chemother.— 1993.— 4.— P. 67–84.
8. Spruance S.L., Rea T.L., Thoming C. et al. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // JAMA.— 1997.— 277 (17).— P. 1374–1379.
9. Raborn G.W. on behalf of the Worldwide Topical Penciclovir Collaborative Study Group. Penciclovir cream for recurrent herpes simplex labialis: An effective new treatment (abstract H81) // Proceedings of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, Sept. 15–18, 1996.— Washington: American Society for Microbiology. 1996.
10. Huff J.C., Krueger G.G., Overall J.C. et al. The histopathologic evolution of recurrent herpes simplex labialis // J. Am. Acad. Dermatol.— 1981.— 5.— P. 550–557.
11. Spruance S.L., Wenerstrom G. Pathogenesis of recurrent herpes simplex labialis, IV: maturation of lesions within 8 hours after onset and implications for antiviral treatment // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.— 1984.— 58.— P. 667–671.
12. Raborn G.W., Martel A.G., Grace M.G., McGaw W.T. Herpes labialis in skiers: randomized clinical trial of acyclovir cream versus placebo // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endo.— 1997.— 84.— P. 641–645.
13. Femiano E, Gombos E, Skully C. Recurrent herpes labialis: efficacy of topical therapy with penciclovir compared with acyclovir (aciclovir) // Oral. Dis.— 2001.— 7.— P. 31–33.
14. Boon R., Goodman J.J., Martinez J. et al. Penciclovir cream for the treatment of sunlight induced herpes simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Clin. Ther.— 2000.— 22 (1).— P. 76–90.

Г.У. Раборн, А.І. Мартел, М. Лассонд, М.А.О. Льюис, Р. Бун, С.Л. Спруанс

Ефективність терапії лабіального простого герпесу кремом, що містить пенцикловір: збірні результати двох досліджень

У Європі та Північній Америці в паралельних групах проведено два рандомізованих подвійних сліпих клінічних дослідження з порівняння ефективності та безпеки місцевого застосування 1 % крему пенцикловіру і плацебо-крему.

Методи. У дослідження було включено 4573 пацієнтів з нормальним імунним статусом та рецидивуючим лабіальним простим герпесом в анамнезі, в яких три і більше рази на рік виникали рецидиви захворювання з типовими герпетичними висипаннями і яким заздалегідь призначали препарат дослідження – або 1 % крем пенцикловіру на цетомакроголовій основі, або відповідне плацебо. Пацієнти самостійно починали лікування і повинні були застосовувати досліджуваний препарат шість разів протягом першого дня і кожні дві години під час періоду неспанння чотири наступних дні.

Результати. Із 4573 пацієнтів, включених у дослідження, лікування почали 3057 чоловік (1516 застосували пенцикловір і 1541 – плацебо). Зведені результати цих двох досліджень показали, що в осіб, які застосовували пенцикловір, типові герпетичні ураження загоювалися на 31 % швидше, ніж у пацієнтів групи плацебо (відношення ризиків (ВР) = 1,31; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,20–1,42; $p = 0,0001$), а біль у місці ураження зникав на 28 % швидше (ВР = 1,28; 95 % ДІ 1,17–1,39; $p = 0,0001$). Достовірні переваги лікування пенцикловіром отримано незалежно від початку лікування на ранніх ($p = 0,001$) або пізніших стадіях ($p = 0,0055$) розвитку висипань.

Висновки. На основі найповнішого на сьогодні набору даних про лікування лабіального простого герпесу продемонстровано значні переваги крему, що містить пенцикловір, перед плацебо щодо загоєння типових герпетичних уражень і зникнення болю.

Клінічне значення. Автори встановили позитивний вплив крему, який містить пенцикловір, при рецидивуючому лабіальному простому герпесі. Величезне значення у разі місцевого застосування препарату має частота його нанесення. Навіть у тих випадках, коли пенцикловір використовували на пізніших стадіях ураження, він був ефективним.

G.W. Raborn, A.Y. Martel, M. Lasonde, M.A.O. Lewis, R. Boon, S.L. Spruance

Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: combined results of two trials

Two randomized, doubleblind, parallel-group clinical trials were conducted in Europe and North America to compare the efficacy and safety of topical 1 percent penciclovir cream with a placebo cream.

Methods. A total of 4573 immunocompetent people with a history of recurrent herpes simplex labialis, or HSL, with three or more episodes a year that typically manifested as classical lesions, were enrolled and prospectively dispensed medication – either 1 percent penciclovir in a cetomacrogol cream base or a matching placebo. Patients self-initiated treatment and were required to apply study medication six times per day for the first day and every two hours while awake for four consecutive days.

Results. Of 4,573 enrolled patients, 3,057 initiated treatment (1,516 with penciclovir and 1,541 with placebo). Combined data from two trials revealed that penciclovir recipients lost classical lesions 31 percent faster than did placebo recipients (hazard ratio, or HR, = 1.31; 95 percent confidence interval, or CI, 1.20 to 1.42; $p = 0.0001$) and experienced 28 percent faster resolution of lesion pain (HR = 1.28; 95 percent CI, 1.17 to 1.39; $p = 0.0001$). Significant benefits were achieved with penciclovir use whether treatment was initiated in the early stages ($p = 0.001$) or later stages ($p = 0.0055$).

Conclusions. The largest data set currently available on the treatment of recurrent HSL revealed that penciclovir cream significantly outperformed the placebo in healing classical lesions and resolution of pain.

Clinical Implications. The authors found that penciclovir cream positively affects recurrent HSL, and dose frequency is vital to topical treatment. Even when penciclovir was applied late, it was effective in favorably altering the course of recurrent HSL. □



Т.В. Проценко, Я.А. Гончарова, О.А. Проценко
Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Дерматоскопия: проблемы организации обучающего курса

Ключевые слова

Обучение, профессиональные навыки-умения, дерматоскопия.

Совершенствование профессиональной подготовки врачей-дерматовенерологов, в том числе освоение новых лечебно-диагностических методов, является неотъемлемой частью качественной медицинской практики. Последнее десятилетие ознаменовалось появлением в клинической дерматологии новых методов диагностики, а именно дерматоскопии, электронной эпимикроскопии и других [1, 2, 4, 5]. Роль кафедр последипломного образования — своевременно откликаться на новые разработки и помогать практическим врачам в эффективном их освоении.

Обучение навыкам дерматоскопии требует определенной материальной базы, а именно: дерматоскоп, цифровая фотокамера, компьютер. Для эффективного обучения принципам дерматоскопии врачи-курсанты должны иметь возможность ознакомиться с как можно большим количеством дерматоскопических картин [4]. В этой связи очень важно иметь хорошую видеотеку как пролиферативных, так и неопухолевых заболеваний кожи различной локализации, желательно в памяти персонального компьютера, что создает дополнительные возможности для увеличения отдельных полей, уточнения размеров зафиксированного кожного поражения, анализа отдельных его сегментов.

На кафедре дерматовенерологии и косметологии на протяжении последних двух лет проводится обучение навыкам дерматоскопии, как в процессе подготовки интернов-дерматовенерологов, специализации по дерматовенерологии и детской дерматовенерологии, так и на тематическом усовершенствовании по дерматоонкологии, основам патогистологической диагностике заболеваний кожи, медицинской косметологии.

Теоретическая часть обучения включает лекции и семинары, содержащие следующие теоретические вопросы: принципы дерматоскопии, семиотика дерматоскопии, корреляция с патогистологическими изменениями в эпидермисе и дерме, клиника новообразований меланоцитарной природы. С целью более глубокого понимания дерматоскопической семиотики практические занятия начинаются с демонстрации основных патогистологических признаков и патогистологии меланоцитарных новообразований кожи в гистологических препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином. Следующий этап — сопоставление патогистологической и дерматоскопической картин на частных примерах, что позволяет облегчить восприятие отдельных дерматоскопических признаков. В теоретическую часть включены вопросы клиники, диагностики и дифференциальной диагностики меланомы и новообразований меланоцитарной природы как основополагающих нозологий, на которые направлена дерматоскопия.

Разбор дерматоскопических диагностических алгоритмов проводится на практической части обучающего курса с использованием клинических примеров. Обучающимся предлагается самостоятельно провести подсчет общего дерматоскопического индекса (ОДИ) на клиническом примере. Оформление дерматоскопического заключения и определение тактики ведения больного также является элементом практической части. Тактику ведения желательно рассматривать на конкретных случаях с обсуждением возможных вариантов.

Учитывая относительную новизну метода, организация обучения по дерматоскопии неиз-

бежно сталкивається з недостатком дидактичного матеріала. Поєтому розробці та підготовці учебно-методических рекомендацій слідуделити особоче вни́мание. С точки зрення теорії діяльностного обудення [3], методическа література предназначена, в первудю очередь, для создания ориентировочной оснуды діяльностти, а механізмом лудобой діяльностти, в том числе и учебной, являється рещеніе задач. Задачи исходного уровня знаний направлени на вьясненіе базовых знаний обудяющихся по вопросам клиннки и патогистологии различных новообразований меланоцитарной природы. Задачи сопровождени иллюстративным матеріалом (фотографиями, микро- и макроснимками). Задачи итогового контроля направлени на вьясненіе умений обудяющихся правильно трактовать и применять дополнительную інформацию, полученную после проведения дерматоскопии.

Освоение навыка дерматоскопии требует базовых знаний по дерматологии, в том числе оснуд гистопатологии кожи, клиннки меланоцитарных и немеланоцитарных образований кожи, навыков фотографии кожных поражений, именно поєтому целевой аудиторией подобного обудення являються врачк-дерматовенерологи. На наш взгляд, обуденіе навыкам дерматоскопии должно быть включено в программу обудення в интернатуре и специализации по дерматовенерологии.

Для освоения и закрепления практическкх навыков дерматоскопии сотрудники кафедры дерматовенерологии и косметологии Донецкого национального медицинскогю универснудета ім. Максима Горького совместно с клиннкеской базой кафедры — областным клиннкеским кожно-венерологическим диспансером г. Донецка (главный врач к. мед. н. В.В. Юхименко) с сен-

тября 2010 года организовали еженедельную Школу по дерматоскопии, в процессе работы которой рассматриваются и разбираются дерматоскопическкые особенности хроническкх дерматозов, меланоцитарных и немеланоцитарных образований кожи на примере обратившихся на консультативный прием больных. Возможность сравнительной оценки дерматоскопическкх признаков немеланоцитарных образований в различных топографическкх регионах, с учетом гендерно-половых особенностей кожи, фототипа кожи, возможность обращения к накопленной базе данных меланоцитарных и немеланоцитарных образований кожи позволяет в последующем избежать ошибок в трактовке дерматоскопическкх изменений кожи в последующей практике.

Учитывая возрастающий интерес к этой диагностическогю методике и ее возможностей в рещеніи целого ряда диагностическкх задач, целесообразно также создание отдельного курса монотематическогю усовершенствования по дерматоскопии для практикующих врачкк-дерматовенерологов со стажем работы как варианта краткосрочного обудення, позволяющего специалистам получать представление и быстро осваивать новые актуальные методы диагностики в дерматологии. Поскольку курс может быть посвящен освоению только одной диагностическогю методики, продолжительность его может составлять 78 учебных часов (2 недели).

Выводы

Таким образом, освоение новых диагностическкх методов в дерматологии может и должно проходить на всех этапах профессиональной подготовки врачкк-специалистов, как на первичном (интернатура, специализация), так и в процессе дальнейшего последипломного обудення.

Список литературы

1. Атанов Г.А. Деятельностный подход в обуденіи.— Донецк: ЕАИ-Пресс, 2003.— С. 8—10.
2. Атанов Г.А. Учебная діяльност студентов.— Донецк: ЕАИ-Пресс, 2000.— С. 45—47.
3. Зинченко П.И. Непроизвольное запоминание.— М.: Педагогика, 1961.— 225 с.
4. Шутинина Е.А. Дерматоскопия как неинвазивный метод

5. визуальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи. Диспластический невус и FАМММ синдром / Е.А. Шутинина, И.В. Рещетов, Л.С. Арутюнян, О.В. Моторин // Социально значимые заболевания в дерматовенерологии: Мат. науч.-практ. конф. II Форума медицины и красоты.— М., 2009.— С. 130—131.
5. Feldmann R., Fellenz C., Gschnait F. The ABCD rule in dermatoscopy: analysis of 500 melanocytic lesions // Hautarzt.— 1998.— N 49.— P. 473—476.

Т.В. Проценко, Я.А. Гончарова, О.А. Проценко

Дерматоскопія: проблеми організації навчального курсу

Роботу присвячено досвіду організації короткого тематичного навчального курсу з дерматоскопії для лікарів — спеціалістів дерматовенерологів, проблемам та особливостям викладання, які виникають у процесі набуття відповідних знань та умінь.

T.V. Protsenko, Ya.A. Goncharova, O.A. Protsenko

Dermatoscopy: problems of organisation of the training course

Study is dedicated to the management of short dermatoscopic study course for dermatologists. Some problems and particularities appeared during the study are discussed.



В.Г. Кравченко

Медико-консультативний центр «Медіпол», Полтава

Медичні мила: невинувато забуто

Ключові слова

Мило, добавки, виготовлення, властивості, застосування.

З великого арсеналу засобів зовнішньої терапії дерматозів непомітно забуто одну з донедавна популярних лікарських форм — медичні мила. Хоча протягом минулого сторіччя як у тодішніх радянських країнах, так і за кордоном потужно розвивалася фармакологічна галузь з розроблення милотворних композицій і лікарських форм, які успішно застосовувались у дерматологічній і косметологічній практиці, а також у санітарії. Сталося це значною мірою через фармацевтично-ринковий «шторм» імпортованими патентованими дерматологічними засобами, перелік яких дуже широкий. Не вдаючись до характеристики чи критики (що була б цілком справедливою) окремих імпортованих лікарських засобів, варто лише зазначити, що багато з них далеко не завжди виправдовують своє «вторгнення» на українські лікарські терени. Не виправдовують тих сподівань лікарів-практиків і пацієнтів від нерідко нав'язливої і «переконливої» рекламної кампанії. Часто-густо такі рекламовані засоби непомітно поступаються місцем сучаснішим препаратам, що зазвичай супроводжується досить новою і гучною рекламною атакою. А між тим певна група вітчизняних препаратів і лікарських засобів на основі традиційних компонентів і лікарських форм лишається поза увагою науковців та лікарів-практиків. Автор статті в жодному разі не противник закупівель з-за кордону високоефективних препаратів, що насправді є піонерськими розробками талановитих фармакологів світу. Йдеться лише про вивірені фармакологічні, фактові, економічні та інші переваги зарубіжної фармацевтичної продукції, а також про те, що імпорт не завжди кращий за окремі традиційні вітчизняні лікарські засоби. В конкретному випадку мається на увазі добре відома лікарям-дерматологам попередньої генерації лікарська форма для

зовнішнього застосування — мила. Хоча і сьогодні лікарям добре відомо, що сфера використання мила в медичній і косметико-гігієнічній практиці може бути щонайрізноманітнішою.

Трохи з історії розвитку миловарної галузі. За енциклопедичними даними, мило виготовляли ще в давніх Шумері та Вавилоні (близько 2800 р. до н. е.). Опис технологій виготовлення мила знайдено в Месопотамії на глиняних табличках (приблизно 2200 р. до н. е.). Єгипетський папірус середини другого тисячоліття до нашої ери свідчить, що єгиптяни регулярно милися за допомогою мила. Виготовлення мила шляхом оброблення жирів рослинним попелом було відоме Плінію-старшому (I ст. до н. е.), а перші згадки про мила знаходимо в наукових працях засновника наукової фармакології К. Галена (II ст. до н. е.) Широко використовували цей мийний засіб і в Стародавньому Римі. За легендою, латинське слово «*sapo*» (мило) походить від назви гори Сапо в давньому Римі, де відбувалися жертвоприношення богам. Тваринний жир, який виділявся під час спалювання жертви, накопичували і змішували з попелом. Добута маса змивалася дощем у глинистий ґрунт берега ріки Тибр, де мешканці прали білизну. Люди помітили, що завдяки цій суміші одяг відпирався значно легше. 1808 року французький хімік Мішель Ежен Шеврель (1786—1889) встановив склад мила. В результаті аналізу з'ясувалося, що мило — це натрієва сіль вищої жирної (карбонової) кислоти.

Мила в класичному розумінні — це солі вищих жирних, а також нафтових і смоляних кислот, які добувають шляхом нейтралізації їх або методом омилення нейтральних жирів їдкими лугами. Мила найчастіше використовують як мийні або антисептичні засоби, для дезінфекції та дезінсекції. Це суміші солей стеаринової, олеї-

нової, пальмітинової, лауринової кислот [4]. За консистенцією мила поділяються на тверді, мазеподібні та рідкі, а за призначенням — на медичні, туалетні, господарські й технічні. Мийна властивість мильного ґрунтується на здатності емульгувати жири і таким чином переводити їх у воді в розчинений стан. Під час умивання під впливом води відбувається гідроліз, тобто з мила вивільняються вільні луги, які, емульгуючи жир рогового шару, утворюють піну і механічно видаляють зі шкіри бруд, пил, мікроби, секреті шкірних залоз (сало і піт). Від вмісту лугів залежить мацерувальна дія мила. Відомо, що розчини мила завдяки мийним властивостям здатні видаляти до 60–90 % мікробної флори з інфікованих поверхонь [4].

Медичне (натрійне) мило отримують згідно з Фармакопеею VII перегляду методом омилення розчином їдкою натрію очищеного свинячого сала та соняшникової олії з додаванням спирту, натрію хлориду і води. Це порошок білого або жовтуватого кольору майже без запаху, розчинний у воді і спирті з утворенням прозорих або майже прозорих розчинів лужної реакції, які активно піняться від збовтування [4]. Калійні мила добувають шляхом омилення рослинних олій розчином їдкою калію — це м'яка маса темно-бурого або зеленкуватого кольору, яка добре розчиняється у воді і спирті. Калійне мило (так зване зелене — *Sapo viridis seu kalinus*) — це давній засіб для лікування корости. Воно входить до складу мазі Вількінсона, раніше використовувалося для лікування стійких форм прурити (додають до гігієнічних ванн), кератодермій. У поєднанні з сіркою і бораксом за прописом: *sulfur. pp., boracis aa 10,0, saponis viridis 40,0* рекомендується для лікування себореї волосної частини голови. Як дерматологічні засоби натрійні та калійні мила входять до складу деяких мазей, натрійні та кальційовані — до складу багатьох лініментів. Відомо, що в разі введення у пряму кишку (клізми, супозиторії) натрійне мило сприяє її випорожненню при закрепах, навіть у дітей. Проте вважається, що зловживати цими процедурами не варто в зв'язку з можливістю розвитку сапоколітів [4]. Розчини мила використовують також як засіб первинної допомоги при ураженні шкіри кислотами. В терапії шкірних хвороб мила застосовують для знежирення масної шкіри і волосся, а також як кератолітичний засіб. Мила сприяють підвищенню розчинності деяких дезінфектантів, оскільки є добрими емульгаторами. Їх використовують як добавки до розчинів дезінфектантів або, навпаки, бактерицидні чи інсектицидні засоби додають до розчинів мила [4]. Крім того, для поглиблення дії компонентів, що входять до складу мазей, додають лужне мило. Медичне ми-

ло міститься в мильному пластирі та мильному спирті. Кератолітичні властивості медичного мила використовують з успіхом для лікування лускатого лишая, кератодермій, сквамозної і гіперкератотичної форми мікозу ступень, еритразми, висівкоподібного лишая. З цією метою мило або мильну піну втирають в уражену шкіру, дають їй висохнути і через 30–60 хв (у деяких пацієнтів значно пізніше, на другий день) змивають гарячою водою. Для розм'якшення кератодермій, мозолів приймають гарячі ножні ванни з розрахунку 1 столова ложка мильного спирту на 200 мл води (ильний складний спирт містить 20 частин зеленого мила, 8 частин етилового спирту, 2 частини води і 3 частини лавандового спирту). Для глибшої дії можна застосовувати пластир із сечовини або мильний пластир чи втерти в шкіру мило або мильну піну і накрити клейонкою або воцаним папером. Для миття волосся при жирній себорей, псоріазі одну частину мильного спирту розводять у 3–4 частинах теплої води і збовтують до утворення пишної піни. Після миття волосся ретельно прополіскують теплою водою з 2–3 % оцтом, щоб волосся не злипло внаслідок інтенсивного розрихлення кератину [5]. Мила, що містять мідь, використовують як фунгіциди, а свинцеві мила є головною складовою свинцевих пластирів, добре відомих старшому поколінню лікарів-дерматологів. Свинцеві мила також були невід'ємною складовою фунгіцидних і кератолітичних пластирів — саліцилового, трихлороцетового та уреапласта. Відсутність цих пластирів, особливо кератолітичних, для допоміжного лікування оніхомікозів нігтів та окремих форм кератодермій є безумовною втратою. Очевидно також і те, що втрату цієї лікарської форми на фармацевтичному ринку не було компенсовано ефективнішою і більш комплаєнтною. І це, на жаль, не поодинокий приклад того, коли за «шквалом» нових імпортованих препаратів втрачаються, здається, назавжди, давні, добре випробувані й загальновідомі вітчизняні дерматологічні засоби. Тут також варто назвати натрійне дігтярне мило (містить 2–5 % очищеного березового дьогтю), сірчане, борно-тимолове (0,1 % очищеного березового дьогтю, борної кислоти та 0,5 % тимолу). Їх, як і інші мила з додаванням окремих активних речовин, не виправдано витіснено з вітчизняного фармацевтичного ринку. Але саме вони цілком можуть конкурувати з деякими широко рекламованими і патентованими засобами боротьби з лускою та іншими формами себореї, зокрема і лосьйонами. Кератолітичні властивості цих медичних миль успішно можна було б і сьогодні використовувати не тільки при себорей, а й при лускатому лишаї (псоріазі).

зі), особливо волосяної частини голови, для лікування якого відчутно бракує препаратів. Адже імпорتنі засоби «Діпросалік» і «Скін-кап» часто не дають належного ефекту, та й не завжди є в аптечній мережі, вже не кажучи про гормональний компонент лосьйону та його високу вартість.

На превеликий жаль, в Україні не розробляються нові композиції мил медичного призначення. А оскільки відомо, що медичні мила сприяють підвищенню розчинності певних дезінфектантів, це робить їх потенційно перспективними в пошуку і створенні ефективних засобів певного медичного, косметичного та гігієнічного спрямування. Перспективність наукових розробок у цьому напрямі потенціюється також і тим, що останніми роками в нашій країні з'явилася низка доволі потужних антисептичних препаратів (наприклад, «Цидіпол», «Мірамістин»), включення яких до мильної основи могло б забезпечити новий фармакологічний ефект. Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів (УАЛДВК), Харківський інститут дерматології і венерології як головний науково-дослідницький центр галузі повинні звернути увагу науковців на важливість цієї проблеми із заохоченням та підтримкою науково-практичних розробок у зазначеному напрямі. Потрібно залучати до цього інші зацікавлені установи та організації (Державний науковий центр лікарських засобів, Державна фармацевтична академія, кафедри фармакології вишів). Можливо, варто використати з цією метою уже апробовану замовно-конкурсну цільову наукову тематику під егідою і за підтримки Міністерства охорони здоров'я України. Безумовно, створення нових миль гігієнічного і медичного призначення має бути забезпечене чітко визначеним комплексом методик досліджень щодо їхньої запрограмованої придатності і повної нешкідливості для організму людини. До слова, ще донедавна в дерматологічній періодичній пресі публікувалося чимало наукових статей, присвячених як експериментальному, так і клінічному вивченню подразливих, сенсibilізувальних, параалергізувальних та інших ефектів різноманітних мийних засобів [5, 10]. Досліджено рН самих миль, а також вплив різних мийних засобів на рН шкіри тварин і людей, проникність капілярів шкіри у тварин [1, 2, 9, 11]. Повідомлялося також про клінічну апробацію мийних засобів у хворих на екзему, нейродерміт, пруриго дорослих та інших захворювань [1, 3, 6]. Наголошено на значенні рН середовища мийних засобів, а також рН шкіри людини [1, 2, 11]. На жаль, сьогодні цього немає. Чому? Адже в нашій країні нині у продажу численна кількість усіяких миль та інших мийних засобів, що в побуті використо-

вують як засоби для здорової шкіри, так і при дерматозах. До лікарів, особливо до дерматологів, нерідко звертаються із запитаннями про правильний вибір мила, зокрема і для повсякденних потреб. Такий інтерес до вибору мила зумовлений тим, що деякі мила мають подразливий або сенсibilізувальний ефект на шкіру людей, особливо дітей [10].

В останніх три роки було проведено спостереження за участю 540 пацієнтів, які систематично користувалися різними мийними засобами. Дорослих було 380, дітей віком від 6 місяців до 16 років — 160. Контингент дорослих складався із пацієнтів, обстежуваних не з приводу шкірних проблем (ІППСШ, простатит, проблеми безпліддя, статеві розлади), діти головним чином мали явища дерматозів (91,9 %).

Більшість дорослих користувалася переважно туалетними милами закордонного виробництва. Характерна особливість наслідків використання цих мийних засобів полягала в тому, що у 2,7 % осіб спостерігався їхній негативний вплив: у 1,2 % випадків виявлено подразнення шкіри у вигляді дисемінованої або локальної іритації, подразнення і свербіж шкіри — 0,9 і 0,6 % відповідно. Такі явища спостерігалися частіше в пацієнтів, які тривалий час користувалися одними й тими ж мийними засобами. Примітним фактом було те, що в більшості був цілком задовільним перехід на звичайне натрійне мило, так зване господарське.

Виявився цікавим також аналіз наслідків використання мийних засобів у дітей. Так, у 11 зі 160 обстежених (6,87 %) зафіксовано подразнення і посилення свербіжу шкіри від застосування різних сортів мила, зокрема і так званого дитячого. Особливо ці явища були вираженими в дітей раннього віку. В 5 випадках довелося скористатися заспокійливими ваннами з додаванням картопляного крохмалю або лікарських трав (череда, шавлія). У 6 дітей (3,75 %), хворих на atopічний дерматит, під дією мила розпочалася екзацерація хвороби, що вимагало інтенсивної загальної і зовнішньої терапії. Тому ставлення батьків і лікарів до підбору індивідуальних мийних засобів має бути вимогливішим. Особливо це стосується дітей, схильних до сенсibilізації та алергії (atopічна хвороба, екзема, порушення вуглеводного обміну, бронхіальна астма).

Аналіз арсеналу миль у торговельній мережі вражає споживача різноманітністю назв, форм, запахів, розміру, кольору, країн походження, дизайну упаковки. Спільним є лише те, що всі засоби, за рідкісним винятком, синтетичного походження і мають у своєму складі різноманітні сполуки та компоненти, які, на думку виробників

продукту, роблять його комерційно привабливим і поліпшують мильно-пінні властивості. Проте відомо, що причиною несприйнятливості мила шкірою може бути не його лужність, а різні добавки — ефірні олії, барвники. Наведемо для прикладу склад лише одного мила під назвою «Дігтярне» закордонного виробника, запаковане у вишукану різнокольорову обгортку: натрієві солі жирних кислот тваринних жирів і рослинних олій, вода, дьоготь березовий, триетаноламін, діетиленгліколь, ПЕГ-9, динатрієва сіль ЕДТА та ін. Звернімо увагу лише на один інгредієнт — діетиленгліколь. Читаємо в «Хімічній енциклопедії»: діетиленгліколь — це сировина у виробництві складних ефірів, поліуретанів... високоселективний екстрагент ароматичних вуглеводнів... компонент антифризів, гідрогальмових і гідравлічних рідин... Діетиленгліколь подразнює шкіру, при потраплянні всередину організму діє на центральну нервову систему...» [7].

Отож оспіване Корнієм Чуковським «мыло душистое» перестало бути «нашим найкращим

другом» відтоді, як із натурального продукту перетворилося, на думку окремих аналітиків, на справжню хімічну зброю, що за своєю токсичністю мало поступається засобам від комарів.

Як бачимо, різнопланова проблема миль існує, а тому не може лишати байдужими лікарів, принаймні дерматовенерологів і косметологів.

Висновки

Вітчизняні дерматологічні лікарські засоби у вигляді медичних миль безпідставно забуто, а тому надалі вони повинні зайняти своє гідне місце в галузі.

УАЛДВК варто ініціювати розроблення і використання на сучасному етапі лікарських засобів на основі і в композиції з натуральними милями.

Лікарям-дерматовенерологам, косметологам, усій фаховій асоціації в межах компетенції потрібно зайняти активнішу позицію у справі недопущення в торговельну мережу мийних засобів, що негативно впливають на здоров'я людей.

Список літератури

1. Иванов В.В. Действие моющего средства ДНС-АК на рН поверхности кожи больных экземой и нейродермитом // Вестник дерматол. и венерол.— 1974.— № 9.— С. 16—20.
2. Иевлева Е.А., Иванов В.В. Влияние некоторых натуральных и синтетических моющих средств на рН поверхности кожи // Вестник дерматол. и венерол.— 1974.— № 4.— С. 12—16.
3. Иевлева Е.А., Каламкарян А.А., Гурду О.М. и др. Изучение действия на кожу моющих композиций ДНС-АК // Вестник дерматол. и венерол.— 1969.— № 11.— С. 36—39.
4. Попков В.А., Розентул М.А., Истомина Т.И. Мыла // БМЭ, 1980.— Т. 16.— С. 37—38.
5. Розентул М.А. Общая терапия кожных болезней.— М.: Медицина, 1970.— 467 с.
6. Ужвиева Н.В. Проблемы клинической дерматологии.— М., 1966.— С. 104—106.
7. Чесноков Б.Б. Диэтиленгликоль // Химическая энциклопедия.— М., 1989.— С. 234.
8. Gunter Feustel. Handbuch für Kosmetik, Kapitel 1, Parapratekunde.— Leipzig, 1984.— S.15—142.
9. Stupel H. Seifen-Ole-Fette-Wasche.— 1957, Bd. 83.— S. 604—606.
10. Singh R., Singh A.G. Evaluation of irritant Properties of Different Toilet Bar Soaps // Indian J. Dermatol. Venerol.— 1975.— Vol. 41, N 3.— P. 99—102.
11. Werdelmann B. Berufsdermatosen.— 1958, Bd. 6.— S. 250—253.

В.Г. Кравченко

Медицинские мыла: неоправданно забытое

Раскрыты вопросы неоправданного ухода от практики использования лекарственных средств дерматологической направленности в виде медицинских мыл, особенно кератолитического воздействия. Указывается на перспективность разработки новых лекарственных средств на мыльной основе. Подчеркивается необходимость усиления медицинского и санитарно-гигиенического контроля за массовым поступающих в свободную продажу моющих и гигиенических средств.

V.G. Kravchenko

Medical soaps: undue forgotten

Questions of undue retirement from practice dermatological medical facilities such as medical soaps with keratolytic action. Perceptivity of development of new remedies on the soap base is shown. Accented on necessity of medical and sanitary-hygienic control on detergent and hygienic means.

Сортувальні протоколи з дерматології клініки «Альфред» (Австралія): приклад надання дерматологічної допомоги за британською моделлю

«Альфред» (The Alfred) — провідна клінічна лікарня третинного рівня штату Вікторія (Австралія). Вона відіграє важливу роль у забезпеченні фахівцями високоспеціалізованої допомоги на рівні як штату, так і всієї країни.

Заснована у 1871 році «Альфред» — найстарша лікарня міста Мельбурна, що працює незмінно на одному місці. Лікарню було побудовано на честь Його Королівської Високості Принца Альфреда, герцога Единбурзького, який вижив після замаху в 1868 році під час відвідання Австралії. З того часу клініка «Альфред» є визнаним «законодавцем моди» на національній медичній арені цієї країни і постійно пов'язана з прогресивним розвитком невідкладної допомо-

ги, медичними дослідженнями та викладанням у галузі охорони здоров'я.

Сьогодні «Альфред» має репутацію одного з провідних світових постачальників галузі охорони здоров'я — в основному за рахунок концентрації фахівців передових послуг, зокрема із серцево-судинної медицини, трансплантації серця і легенів, травматології, онкології, респіраторної медицини, дерматовенерології, нейрохірургії.

Наводимо витяг із так званих сортувальних протоколів (Referral Guidelines) з дерматології, розроблених і реалізованих у цьому закладі. На підставі цих протоколів визначається пріоритетність огляду пацієнтів та їхнього подальшого медичного маршруту.

Оцінні параметри	Ведення	Пріоритети у виборі маршруту
Рак шкіри		
Базальноклітинна карцинома		
Тип ураження, локалізація та швидкість росту	Залежить від активності вогнища ураження, тривалості, локалізації та кваліфікації оператора: <ul style="list-style-type: none"> висічення та гістологія або кюретаж з припіканням 	У разі підозри на меланому — пріоритет 1 (ургентний) — направити до Мультидисциплінарної клініки меланоми У разі швидкого росту, локалізації на губі чи вусі — пріоритет 1 (ургентний)
Плоскоклітинна карцинома		
Тип ураження, локалізація та швидкість росту	Висічення та гістологія	У разі підозри на меланому — пріоритет 1 (ургентний) — направити до Мультидисциплінарної клініки меланоми У разі швидкого росту, локалізації на губі чи вусі — пріоритет 1 (ургентний)
Передзлоякісні шкірні ураження Хвороба Боуена Сонячні кератози		
Тип ураження, локалізація та швидкість росту		У разі підозри на меланому — пріоритет 1 (ургентний) — направити до Мультидисциплінарної клініки меланоми За швидкого росту, локалізації на губі чи вусі — пріоритет 1 (ургентний) При численних/тяжких сонячних кератозах, що не відповідають на кріотерапію, — пріоритет 3 (середній)
Підозра на меланому	Первинне щадне висічення з гістологією	За підтвердження діагнозу — пріоритет 1 (ургентний) Для всіх пацієнтів після видалення ураження, кваліфікованого як меланома: <ul style="list-style-type: none"> розгляд необхідності повторної операції; повне обстеження шкіри і планування подальших заходів

Оцінні параметри	Ведення	Пріоритети у виборі маршруту
Інфекції шкіри		
Вірусні бородавки		
Клінічний діагноз	Амбулаторне лікування	Після 6 місяців безуспішного лікування — направлення до дерматолога — пріоритет 3 (середній)
Акне		
<ul style="list-style-type: none"> • Ступінь • Наявність вузликів і рубців • Емоційний розлад/ депресія • Попереднє лікування та його успішність 	<p>За м'якого перебігу призначати місцеві препарати (пілінг-агенти, ретиноїди або місцеві антибіотики, пероксид бензоїлу)</p> <p>У разі безуспішності додати пероральні антибіотики (тетрацикліни) не менше ніж на 3 міс (зазвичай 9–18 міс)</p> <p>Жінкам призначають препарати типу «Діане-35»</p>	<p>Направити до дерматолога — пріоритет 2 (високий), якщо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тяжкі запальні вузлові акне; • акне поширюється на нижню частину спини; • акне не реагує на 3–6 місяців звичайного лікування (наприклад, антибіотик плюс топічний препарат-агент або «Діане-35» плюс топічний препарат); • є значні рубці; • є значний психоемоційний розлад у зв'язку з акне
Запальні дерматози		
Екзема/дерматит		
Клінічний діагноз У сумнівних випадках показана біопсія	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярне використання зволожувачів • Лікування вторинної інфекції • Контроль запалення з періодичними курсами сильних топічних кортикостероїдів 	Пацієнти зі станами, що викликають значний стрес або заважають догляду за дітьми / школі / роботі, повинні бути направлені до дерматолога — пріоритет 2 (високий)
Псоріаз		
Клінічний діагноз У сумнівних випадках показана біопсія	Призначення сильних топічних кортикостероїдів, препаратів на основі дьогтю, аналогів вітаміну D ₃	У разі недостатньої відповіді на лікування (зазвичай протягом 4–8 тиж) — пріоритет 3 (середній) За тяжкого перебігу чи генералізації або в разі труднощів діагностики — пріоритети 1–2 (ургентний чи високий)
Несприятливі реакції на ліки		
Анамнез вживання ліків	Припинити вживання причинних препаратів та повідомити до Спостережного комітету з несприятливих реакцій на ліки (ADRAC)	Тяжкі шкірні реакції, наприклад, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема — негайна госпіталізація до центру надзвичайних ситуацій та травми
Бульозні ураження		
Клінічний діагноз Виключити укуси комах та травми як причини появи пухирів	Запобігти вторинній інфекції	Направити до дерматолога, пацієнтам зі значним поширенням пухирів або за системного нездужання — пріоритет 1 (ургентний)
Невуси		
Пігментні невуси		
Використати ABCD-критерії та дерматоскоп (за наявності досвіду)	<p>Як загальний принцип:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Меланоми і раку шкіри, рідко зустрічаються в препубертатному віці, тому в дітей невуси рідко підлягають видаленню • Невуси, що змінюються, повинні бути розглянуті протягом 1 міс, за потреби — видалені • Видалення невусів має бути вузьким, з обов'язковою гістологією, повинно бути зроблено тільки в межах кваліфікації оперуючого 	<p>У разі підозри на меланому — пріоритет 1 (ургентний)</p> <p>Невуси, що змінюються, особливо у пацієнтів з меланомою в анамнезі, у пацієнтів з кількома атипovими невусами (> 7 мм в розмірах, червоні або коричневі кольори, змінні форма і межі) і у сумнівних випадках — пріоритет 1 (ургентний)</p>
Вроджені невуси		
Клінічний діагноз	Як загальний принцип: Вроджені невуси рідко стають злоякісними (зазвичай це відбувається у дорослому віці)	З пігментованими вродженими невусами направити до дерматолога, якщо > 1 см за розміром або на косметично значущій ділянці — пріоритети 2–3 (високий, середній)

За матеріалами сайту <http://www.alfredhealth.org.au/>

Підготував В.В. Короленко
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

К.В. Коляденко, П.М. Недобой

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Академік Д.К. Заболотний і його внесок у сифілідологію



Ім'я академіка Данила Кириловича Заболотного (1866–1929) – президента Всеукраїнської академії наук (нині – Національна академія наук України) зазвичай пов'язують із класичними працями про чуму та холеру, а визначну роль вченого у вивченні такого грізного захворювання як сифіліс зовсім забуто. Тим часом Д.К. Заболотному належить пріоритет у багатьох питаннях етіології, патогенезу, стану імунітету при сифілісі. У квітні 2012 року виповнилося 109 років відтоді, як під окуляром мікроскопа вперше опинилася *Treponema pallidum*. Цей перший препарат виготовив український мікробіолог Д.К. Заболотний.

Д.К. Заболотний – вихованець медичного факультету київського Університету Святого Володимира, навчання закінчив у 1894 році. Ще студентом Данило Кирилович поглиблено вивчав

епідеміологічні аспекти багатьох інфекційних хвороб. Вагоме місце в його науковому доробку посіли дослідження, присвячені сифілісу. Загалом наукова спадщина академіка налічує 24 роботи з цієї тематики.

У незавершеній статті «Новітні успіхи у вивченні сифілісу» (зберігається в архіві хати-музею Д.К. Заболотного в його рідному селі Чоботарці на сучасній Вінниччині) Д.К. Заболотний писав: «Серед заразних хвороб, з якими доводиться мати справу епідеміологам, сифіліс посідає важливе місце». Ці слова були надзвичайно актуальними для тодішньої Російської імперії, де кількість хворих наближалася до мільйона, з них 50 % мали заразні форми. Розвиваючи тезу, вчений продовжував: «...оскільки одним з найцінніших багатств країни є здоровий склад її населення, то всі, кому дороге здоров'я народу, повинні зробити свій внесок і в боротьбу з сифілісом».

Якраз у цей час провідні вчені-венерологи Європи безрезультатно працювали над розв'язанням проблеми експериментальної моделі сифілісу. Були спроби використати як відповідних лабораторних тварин нижчих мавп, кіз, кроликів, телят. Однак у дослідах І.І. Мечникова в 1898 році з 12 піддослідних макак лише у чотирьох спостерігалися незначні сифілісоподібні явища, а досліді інших авторів, що використовували інших тварин, були зовсім безуспішними. Не дивно, що венерологи почали вже схилитися до думки про несприятливість до сифілісу всіх тварин без винятку. Д.К. Заболотний з властивим йому запалом узявся до роботи. Понад два роки (1890–1901) він віддав клінічним спостереженням за хворими у Калінкінській та Алтуф'євській лікарнях. Перші досліді вчений теж провів на макаках без виразного результату. Успішними стали щеплення

сифілітичного матеріалу павіанам-бабуїнам. За сучасними даними, павіани найближче стоять у системі тваринного світу до вищих мавп антропоїдів. Через три тижні на місцях щеплень з'явилися типові шанкри, згодом приєднався і регіонарний лімфаденіт. У роботі «Про експериментальний сифіліс бабуїнів» Д.К. Заболотний писав: «Нам довелося переконатися, що щеплення сифілітичного матеріалу дрібній породі павіанів – бабуїнам дає незмінний початок своєрідному захворюванню безумовно сифілітичного походження». Таким чином, є усі підстави стверджувати, що першим клінічні вияви сифілісу, ідентичні клініці сифілісу в людей, в експерименті простежив майбутній президент ВУАН Д.К. Заболотний.

Роботи Д.К. Заболотного були настільки знаменними у вивченні цієї тяжкої хвороби, що його попросили виступити з доповіддю 6 листопада 1904 року на засіданні Російського дерматологічного та сифілідологічного товариства в Санкт-Петербурзі. Результати роботи вченого були справді переконливими. Із 24 бабуїнів, інфікованих сифілітичним матеріалом, характерні для хвороби явища спостерігалися у 21 випадку, а у 18 мавп, заражених послідовно матеріалом від інших уже інфікованих павіанів, вони виявлялися в усіх. Нарешті було отримано справді дієву модель цієї хвороби, що дало змогу спостерігати на тваринах увесь період інфекції аж до третинного сифілісу. Підсумовуючи проведену роботу, Д.К. Заболотний писав: «Відтворення людських захворювань у тварин являє основний пункт при вивченні патогенезу хвороби і відкриває широкі можливості експериментальної розробки питання з перспективою запобіжних щеплень і раціональної терапії». В усіх препаратах, особливо в зрізах регіонарних лімфовузлів, Д.К. Заболотний виявляв один і той же вид спірохет. Однак далі стриманого опису цього факту вчений не пішов. На той час багато дослідників як збудника сифілісу описували різноманітні орга-

нізми, що насправді до цієї хвороби не мали стосунку. Колеги інформацію експериментатора на початку 1905 року зустріли скептично. І.І. Мечников вважав спірохету сполучнотканинним волокном, і коли австрійці Ф. Шаудін і Г. Хофман у 1905 році повідомили про відкриття збудника сифілісу – блідої спірохети, Д.К. Заболотному лишалось тільки підтвердити, що наявні у нього матеріали «власних спостережень дають підстави твердити, що справді спірохети грають роль збудника сифілісу».

Перший опис спірохети в препараті сам Д.К. Заболотний датував квітнем 1903 року, про що є свідчення М.Д. Стражеска, який спостерігав спірохети на фіксованих і пофарбованих препаратах Заболотного.

Д.К. Заболотному належить також пріоритет у вирішенні таких складних питань, як перебіг сифілітичної інфекції, поширення її по лімфатичній системі, тривалість інкубаційного періоду. Було встановлено можливість повторного зараження після лікування сифілісу. Д.К. Заболотний разом із П.П. Маслаковцем відкрив явище аглютинації спірохет у сироватці хворих на сифіліс і вказав на можливість застосування цієї реакції як надійної в серодіагностиці хвороби. Цю реакцію, що має тепер назву реакції іммобілізації блідих трепонем, згодом запропонували до широкого клінічного використання вчені Р. Нельсон і М. Мейер. Слід зазначити, що Р. Нельсон свого часу посилався на відкриття Заболотного і визнавав його пріоритет.

Зібраний величезний матеріал про найважливішу з венеричних хвороб ліг в основу дисертації на здобуття Д.К. Заболотним вченого ступеня доктора медицини «До питання про патогенез сифілісу». В 1909 році вийшла монографія Д.К. Заболотного «Сифіліс, його патогенез та етіологія», яка стала класичною.

Академік Д.К. Заболотний зробив значний внесок у справу фахової боротьби з таким грізним захворюванням, як сифіліс.

За матеріалами зарубіжних наукових видань

Перешкоди для початку антиретровірусної терапії під час вагітності: якісне дослідження стану жінок, які перебувають під спостереженням у Кейптауні (Південна Африка)

Kathryn Stinson, Landon Myer // *African Journal of AIDS Research*.— 2012. — Vol. 11 (1). — P. 65—73.

Незважаючи на значне поширення програм антиретровірусної терапії (АРТ), використання АРТ під час вагітності залишається недостатньо оптимальним. Мало що відомо про перешкоди для початку довгочасної АРТ під час вагітності і після пологів, особливо в Африці на південь від Сахари, в умовах з високим рівнем захворюваності. У цьому якісному дослідженні в Кейптауні (Південна Африка) було опитано 28 ВІЛ-інфікованих вагітних та породіль, які або вже почали АРТ, або мали підстави для АРТ, а також 21 фахівця відповідних служб. Основною мотивацією для початку лікування найчастіше було запобігання вертикальній

передачі ВІЛ-інфекції. Проблемами, які перешкодили початку АРТ, переважно були: пізнє первинне виявлення, відмова від діагнозу ВІЛ, страх розкриття таємниці та побічних ефектів терапії. Жінки висловили несприйняття потреби в довгочасному лікуванні у зв'язку з побоюваннями впливу на стан здоров'я матері. Жінки, які потребували АРТ, також вказали на потрібний тягар через вагітність, сприйняття діагнозу ВІЛ, а також визнання нагальної потреби почати довгочасну АРТ до пологів. Необхідна цілеспрямована робота для усунення психосоціальних перешкод для початку АРТ та догляду за ВІЛ-інфікованими вагітними.

Безпечність та ефективність комбінації діодного лазера і біполярного радіовипромінювання порівняно з комбінацією інфрачервоного світла і біполярного радіовипромінювання для омолодження шкіри

Yeon Jin Choi, Jung Yeon Lee, Ji Young Ahn, Myeung Nam Kim, Mi Youn Park // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. — 2012. — Vol. 78 (2). — P. 146—152.

У зв'язку з підвищенням попиту на неінвазивні процедури омолодження шкіри останнім часом почали застосовувати комбіновані пристрої, що складаються з діодного лазера і радіовипромінювача та джерела інфрачервоного світла і радіовипромінювача. Метою цього дослідження стало порівняння комбінованих пристроїв Polaris OBP TM (зі світлодіодного лазера та радіовипромінювача) і ReFirme ST TM (із джерел інфрачервоного світла та біполярного радіовипромінювання) з точки зору безпеки та ефективності. Чотирнадцять корейських добровольців з типом шкіри II—IV, із в'ялістю шкіри обличчя та періорбітальними зморшками пройшли три процедури з тритижневими інтервалами комбінованим пристроєм у складі діодного лазера та біполярного радіовипромінювача (енергія лазера 30 Дж/см², радіовипромінювання 90 Дж/см³) на праву частину обличчя та комбінованим пристроєм у складі інфрачервоного і біполярного радіовипромінювача (енергія радіохвиль 120 Дж/см³) на ліву частину обличчя.

На початку дослідження і через 6, 9, 12 тижнів лікування зроблено клінічні фотографії обличчя в анфас та профіль з обох боків. Результати оцінювали дослідники та пацієнти. Не виявлено статистично значущих відмінностей загального результату між Polaris OBP TM і TM Refirme ST під час об'єктивних вимірювань до та після лікування. Пристрій Polaris OBP TM виявився ефективнішим за Refirme ST TM у зменшенні зморшок, коли порівнювали терапевтичні результати двох методик за критерієм задоволеності пацієнта. Після лікування обома методами гістологічно спостерігалися збільшення продукції і перебудова колагенових волокон у дермі. Щільність колагенових волокон більше зростала на ділянці, обробленій Polaris OBP TM. Лікування пацієнти переносили добре, серйозних ускладнень не було. Таким чином, комбінований діодний лазер і радіовипромінювач виявилися ефективнішими за поєднання інфрачервоного і радіовипромінювача у впливі на кількість зморшок та пружність шкіри обличчя.

Краще, швидше, зручніше: успішна служба теледермоскопії

David Lim, Amanda M.M. Oakley, Marius Rademaker // Australasian Journal of Dermatology. — 2012. — Vol. 53. — P. 22—25.

Первинна медико-санітарна допомога «Краще, швидше, зручніше» – це ініціатива уряду Нової Зеландії, покликана наблизити первинну медико-санітарну допомогу до кожного пацієнта. Автори показали, що громадська служба теледермоскопії різних уражень шкіри може забезпечити також кращу, швидшу і зручнішу вторинну допомогу. Діагностика меланоцитарних і немеланоцитарних уражень за допомогою експертної теледермоскопії може бути точною і безпечною. Пацієнти дуже задоволені цією послугою.

Час очікування результатів зменшується, стає можливим раннє хірургічне втручання при таких серйозних захворюваннях шкіри, як меланома. Немеланомні злоякісні пухлини шкіри (базально-клітинна карцинома [BCC], плоскоклітинний рак

[SCC], SCC *in situ*) переважно діагностували в пацієнтів після 40 років (97 %). Оскільки пацієнтам часто доводиться долати великі відстані, щоб потрапити на прийом до дерматолога, створення клінік теледермоскопії у сільських громадах сприятиме розширенню доступу до експертної допомоги, а також скорочення транспортних витрат і часу очікування для пацієнтів. Клінічні фотографії частіше застосовують у телемедичній практиці, але без дермоскопічних зображень їх часто недостатньо для встановлення діагнозу.

На прикладі дослідження 200 клінічних випадків встановлено, що 88 % пацієнтів не потрібно відвідувати спеціалізовану дерматологічну клініку для діагностування захворювання. На прийом до хірурга записуються насамперед хворі з пухлинами шкіри.

Псоріаз: quo vadis?

Christopher Griffiths // Hong Kong Journal of Dermatology and Venereology. — 2012. — Vol. 20. — P. 33—34.

На сьогодні є нові точки зору на класифікацію псоріазу, що можуть у майбутньому вплинути на ведення таких пацієнтів.

Генералізований пустульозний псоріаз нині вважають не різновидом псоріазу, а іншим, лише подібним до псоріазу захворюванням. Це мульти-системне захворювання, яке раптово починається і мало піддається сучасній терапії. Дослідження показали дефіцит антагоніста рецептора IL-36, що сприяє тривалому запаленню при генералізованому пустульозному псоріазі.

На так званий ранній псоріаз (вік початку < 40 років) припадає 75 % випадків. З цим різновидом псоріазу пов'язаний алель HLA-CW0602. Функція епідермальних клітин Лангерганса відрізняється при ранньому і пізньому псоріазі, при остан-

ньому більше CD2 клітин. Тому ранній і пізній псоріаз є різними захворюваннями, так само, як різні типи цукрового діабету.

Предиктори відповіді на терапію і її токсичності – клінічний фенотип псоріазу, генотип, імунні біомаркери, HLA-CW0602. Із фармакогенетичних чинників на результати лікування впливають генетична мінливість транспорту метотрексату (наприклад, АВСС1 пов'язаний з хорошою відповіддю на лікування), поліморфізм TNFAIP3, який впливає на блокаду TNF при псоріазі.

Таким чином, тактика ведення хворих на псоріаз у сучасних умовах має включати встановлення точного діагнозу та визначення предикторів відповіді на лікування, що дасть змогу забезпечити надання оптимальної медичної допомоги таким хворим.

Підготував В.В. Короленко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця



Пам'яті АНДРІЯ ГОРОДИЛОВСЬКОГО

Головне управління охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації з глибоким сумом сповіщає, що 8 квітня 2012 року передчасно пішов із життя Андрій Городиловський — головний лікар Львівського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, головний дерматовенеролог Львівської області.

Городиловський Андрій Несторович народився 28 вересня 1969 року в місті Стрию у родині Людмили і Нестора Городиловських. Закінчив Львівську середню школу № 4. Свою професійну діяльність у медицині розпочав 1986 року санітаром шкірвендиспансеру. З 1988 року навчався у Львівському медичному інституті, який закінчив з відзнакою. У 1994–1995 роках пройшов інтернатуру з дерматовенерології. З 1996 року працював лікарем-дерматовенерологом в обласному шкірно-венерологічному диспансері. З лютого 2010 року — головний лікар Львівського обласного шкірно-венерологічного диспансеру.

Незважаючи на молодий вік, Андрій Городиловський був визнаним фахівцем. У 1998 році став членом Української асоціації лікарів-дер-

матовенерологів та косметологів. Він постійно працював над упровадженням у практику найновіших медичних методик. Неодноразово стажувався у клініках Європи та США, організував візити зарубіжних фахівців до Львова. З 2000 року входив до Американської академії дерматологів.

Андрій Городиловський мав лише 42 роки. Тяжка недуга обірвала його життєвий шлях. Він прожив надто коротке, але яскраве і непросте життя. Так багато було попереду планів, мрій і сподівань. Ще тільки жити, любити, працювати, виховувати дітей...

Він був порядною й енергійною людиною, талановитим і працьовитим лікарем. Любив людей, свою професію, сповна віддавався цій нелегкій праці.

Ми, колеги, просто любили Андрія.

Медична громада Львівщини у глибокій скорботі. У ці найтяжчі хвилини висловлюємо щире співчуття дружині покійного Галині, сестрі Наталі, рідним, друзям, колегам.

Вічна пам'ять!

*Головне управління охорони здоров'я облдержадміністрації,
Львівська обласна організація профспілки працівників охорони здоров'я,
Асоціація головних лікарів Львівщини*

Шановні читачі!

Якщо ви бажаєте гарантовано отримувати «Український журнал дерматології, венерології, косметології», необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 172, передплатний індекс 23965; вартість одного номера 21 гривня 76 копійок);
- у відділенні будь-якого банку оформити **редакційну передплату за пільговою ціною**. Для цього заповніть бланк заяви на переказ готівки, який подано нижче. В призначенні платежу напишіть рік та номери журналів, які бажаєте отримати. Копію квитанції про сплату надішліть на адресу:

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

Редакція «Українського журналу дерматології, венерології, косметології».

Вартість редакційної передплати одного номера становить 15 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (44) 465-30-83.



Дата здійснення операції: _____

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач		Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																									
		Банк-отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																									
Код:		Розрахунковий рахунок:								МФО банку:																	
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського журналу дерматології, венерології, косметології»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

Дата здійснення операції: _____

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач		Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																									
		Банк-отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																									
Код:		Розрахунковий рахунок:								МФО банку:																	
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського журналу дерматології, венерології, косметології»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

Заява на переказ готівки

Квитанція

УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ ДЕРМАТОЛОГІЇ, ВЕНЕРОЛОГІЇ, КОСМЕТОЛОГІЇ»

Статті публікуються українською або російською мовою.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців); ключові слова — від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті;

- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально, якщо, на думку редколегії, вона становить особливий інтерес для читачів;

- таблиці, малюнки, графіки, фотографії з додаванням електронних копій (див. нижче);

- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 50, при цьому 50% з них мають бути 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