

ISSN 1727-5741

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація лікарів-
дерматовенерологів і косметологів

№ 3 (46)
2012

УЖДВК

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

Головний редактор В. Г. Коляденко

ЗАСНОВАНИЙ У ЛЮТОМУ 2001 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» // 2012 р.



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



**Стукovenko 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 АТМ»

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

ГОЛОВА РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ

Москаленко В. Ф.

ректор НМУ імені О. О. Богомольця,
академік НАМН України, професор

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Бережна Н. М.
Боднар П. М.
Глухенький Б. Т.
Головченко Д. Я.
Драннік Г. М.

Коган Б. Г.
Никула Т. Д.
Степаненко В. І.
заступник головного
редактора
Чекман І. С.

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 № 1 від 07.09.2012 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 14.09.2012 р.
Замовлення № 0312Д
Ум. друк. арк. 19,76
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 КОЛЕГІЯ:

Айзятюлов 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)
Дюдюк А. Д. (Дніпропетровськ)
Зайченко О. І. (Львів)
Каденко О. А. (Хмельницький)
Калюжна Л. Д. (Київ)
Кац Стефан (США)
Клименко М. Н. (Київ)
Кравченко В. Г. (Полтава)
Кубанова Г. О. (Росія)
Лабінський Р. В. (Львів)
Лебедюк М. М. (Одеса)

Лобанов Г. Ф. (Київ)
Ляшенко І. Н. (Вінниця)
Мавров Г. І. (Харків)
Притуло О. О. (Сімферополь)
Проценко Т. В. (Донецьк)
Радіонов В. Г. (Луганськ)
Рахматов А. Б. (Узбекистан)
Рибалко М. Ф. (Херсон)
Рижко П. П. (Харків)
Романенко В. М. (Донецьк)
Рубінс Андріс (Латвія)
Склярів В. І. (Житомир)
Скрипкін Ю. К. (Росія)
Танстол Іня (США)
Федотов В. П. (Дніпропетровськ)
Фучіжи І. С. (Одеса)
Хара О. І. (Тернопіль)
Чінов Г. П. (Сімферополь)
Яблонська Стефанія (Польща)
Ягвдзік М. З. (Білорусь)

Відповідальний секретар

Пуришкіна О. Д.

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори,
за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук
опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Портрет Агапіта Печерського виконано художником В. О. Сердюковим.

ЗМІСТ

ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

- 7 XII Всеросійський з'їзд дерматовенерологів і косметологів
(26—29 червня 2012 року, Москва)
Підготували **О.І. Хара, В.І. Степаненко**

ДЕРМАТОЛОГІЯ

- 12 Чесотка: состояние проблемы
Часть 1. Заболеваемость, этиология, эпидемиология, клиника
Т.В. Соколова, А.П. Малярчук
- 25 Аспекты безопасности наружной терапии
в лечении дерматозов
Э.А. Мурзина
- 34 Наружное лечение инфекционных воспалительных заболеваний кожи
Я.Ф. Кутасевич, А.Н. Огурцова, И.А. Маштакова
- 42 Ретапамулин — первый представитель
отдельного класса топических антибиотиков:
возможности и перспективы в дерматологии
Л.Д. Калюжная, А.В. Горбенко
- 49 Лечение легкого и среднетяжелого папулезно-бляшечного псориаза
активированным пиритионом цинка («Скин-кап») и качество жизни пациентов
Г.Б. Костинский, А.А. Кубанов, Ф.И. Петровский
- 53 Вопросы эффективности и безопасности
применения «Акнекутана» в терапии акне
**А.В. Самцов, А.В. Стаценко, С.В. Волкова,
Ю.Г. Горбунов, В.Р. Хайрутдинов**
- 56 Современная фармакология на службе практического дерматолога
- 63 Оценка in vitro кожного проникновения противовирусных препаратов
1 % крема пенцикловира и 5 % крема ацикловира,
которые используются для лечения инфекции,
вызванной вирусом простого герпеса
**N. Hasler-Nguyen, D. Shelton, G. Ponard,
M. Bader, M. Schaffrik, P. Mallefet**
- 72 Новые подходы в комбинированном лечении акне:
взгляд на проблему с точки зрения практического здравоохранения
Б.Г. Коган, Е.А. Верба
- 79 Коррекция эндогенной интоксикации
у больных кератодермиями
Д.С. Джалилов

КОСМЕТОЛОГІЯ

- 83 Дифференцированный подход
к лечению рубцов
Л.Д. Калюжная, Е.А. Бардова
- 91 Необхідність протигерпетичної терапії
під час проведення інвазивних косметологічних процедур
К.О. Бардова
- 95 Эффективность і переносимість
лосьйону-спрею «Minox 5» та «Minox 2»
у лікуванні хворих на андрогенетичну алопецію
**А.Д. Дюдюн, Н.Н. Поліон, Е.Л. Кривенко,
В.К. Захаров, Л.Х. Алі**

МІКОЛОГІЯ

- 102 Новое понимание патогенеза и терапии ряда дерматозов, осложненных грибковой инфекцией. Отечественный антимикотический препарат «Спорагал» как альтернативное средство в комплексной терапии
В.П. Федотов, В.В. Горбунцов, А.А. Макаrchук
- 109 Фунгицидная активность и резервуарный эффект тербинафина, позволяющие краткосрочно излечивать грибковые заболевания стоп
M. Schäfer-Korting, C. Schoellmann, H.C. Korting
- 118 Стан проблеми та сучасні підходи до ведення пацієнтів з оніхомікозами
В.В. Короленко
- 124 Случаи микроспории волосистой части головы у взрослых
Е.В. Кравец
- 131 «Итракон» в терапии онихомикозов
Л.А. Болотная, Е.С. Шмелькова

ВЕНЕРОЛОГІЯ

- 137 Генитальный герпес: особенности течения и лечения в современных условиях
Л.С. Осипова, И.Я. Кононенко, С.Я. Сольский, Ж.Н. Юрчук, А.А. Асатова
- 144 Соціальний портрет сучасного підлітка із захворюваннями, що передаються статевим шляхом
М.Р. Анфілова
- 148 Лечение больных с осложненными формами хламидийной инфекции азитромицином
Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, И.Н. Никитенко
- 152 Сучасна терапевтична корекція вторинної імунної недостатності із залученням наномедичних технологій у комплексному лікуванні хворих на урогенітальні інфекції
В.І. Степаненко, С.В. Іванов

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

- 165 Конференция Американской академии дерматологии (16—20 марта 2012 года, Сан-Диего, США)
Підготувала Е.В. Коляденко

НАУКОВА ПЕРІОДИКА

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

З ІСТОРІЇ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ

- 168 Владимир Ипполитович Терebinский. Жизнь в эмиграции
Е.В. Коляденко
- 171 Національний герой Перу До 155-річчя від дня народження Данієля Альсідеса Карріона Гарсія
Підготував В.В. Короленко

- 172 ДО УВАГИ АВТОРІВ

XII Всеросійський з'їзд дерматовенерологів і косметологів (26—29 червня 2012 року, Москва)

У Москві 26—29 червня 2012 року відбувся XII Всеросійський з'їзд дерматовенерологів і косметологів. Організаторами виступили Міністерство соціального розвитку і охорони здоров'я Російської Федерації, Федеральний державний науковий центр дерматовенерології та косметології і Всеросійська громадська організація «Російське товариство дерматовенерологів і косметологів».

На запрошення директора Державного наукового центру дерматовенерології та косметології, головного дерматовенеролога Російської Федерації, президента Російського товариства дерматовенерологів та косметологів академіка РАМН професора Г.О. Кубанової у з'їзді та пов'язаних із ним заходах взяла участь делегація Української асоціації лікарів-дерматовенерологів та косметологів у складі президента УАЛДВК проф. В.І. Степаненка, проф. Я.Ф. Кутасевич, проф. Б.Г. Когана, проф. В.М. Волкославської, проф. Е.М. Солошенко та доц. О.І. Хари.

Напередодні відкриття з'їзду відбулись урочисті заходи з нагоди 90-річчя Державного наукового центру дерматовенерології і косметології (колишній ЦШВІ). У вітальному слові від імені українських дерматовенерологів президент УАЛДВК проф. В.І. Степаненко наголосив на потребі зміцнювати надалі професійні зв'язки українських та російських дерматовенерологів і

побажав московським колегам успіхів у наукових пошуках та практичній роботі. Українська делегація вручила ювілярам пам'ятні подарунки і вітальний адрес від імені УАЛДВК та Інституту дерматології та венерології НАМН України.

З'їзд відкрила заступник міністра соціальної політики та охорони здоров'я Російської Федерації. Академік Г.О. Кубанова у вступному слові сказала: «Всеросійський з'їзд по праву є однією з видатних подій у житті дерматовенерологів і косметологів Росії. Він традиційно зібрав провідних учених та практичних лікарів для обговорення поточного стану справ і перспектив розвитку російської дерматовенерології. Сьогодні серед пріоритетних завдань — проведення цілої низки організаційних реформ, спрямованих на підвищення якості надання медичної допомоги хворим на дерматози та секс-трансмісивні інфекції».

На з'їзді українські науковці представили низку доповідей, зокрема:

- доц. О.І. Хара, Г.О. Безкоровайна — «Інтеграція венерологічної допомоги в систему «Клінік, дружніх до молоді»;
- проф. Я.Ф. Кутасевич — «Проблема туберкульозу шкіри в сучасних умовах»;
- проф. Г.І. Мавров, проф. В.М. Волкославська — «Пріоритетні завдання дерматовенерологічної науки і практики в Україні».



Координаційна рада дерматовенерологів і косметологів СНД (27 червня 2012 р., Москва)

Одним з найважливіших заходів з'їзду стало засідання Координаційної ради дерматовенерологів і косметологів країн СНД, до якої увійшли провідні науковці та практики Азербайджану, Білорусії, Казахстану, Киргизії, Латвії, Росії та Узбекистану. Україну представили проф. В.І. Степаненко, проф. Г.І. Мавров, доц. О.І. Хара. На засіданні ради відбулася жвава дискусія стосовно перспектив подальшої співпраці дерматовенерологів країн співдружності в аспекті наукових досліджень, післядипломної освіти, уніфікації

клінічних протоколів, обміну делегаціями тощо. Було також затверджено Положення про Координаційну раду дерматовенерологів і косметологів держав — учасниць Співдружності Незалежних Держав.

Під час з'їзду українська делегація мала низку неформальних зустрічей з колегами із Росії та інших країн близького зарубіжжя. Відбувся обмін запрошеннями відвідати національні заходи дерматовенерологів, що заплановані в державах СНД у 2012—2013 роках.

Підготували О.І. Хара, В.І. Степаненко
Тернопільський державний медичний університет
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Состав Координационного совета дерматовенерологов и косметологов стран СНГ (на 27.06.2012 г.)

1. Керимов Санан Гуси Оглы (Азербайджан)
Ректор Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей имени А. Алиева, заведующий кафедрой дерматовенерологии АГИУВ, профессор
2. Адаскевич Владимир Петрович (Беларусь)
Заведующий кафедрой дерматовенерологии Витебского государственного медицинского университета, председатель Белорусского научного общества дерматовенерологов и косметологов, доктор медицинских наук, профессор
3. Лукьянов Александр Михайлович (Беларусь)
Главный дерматовенеролог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, профессор кафедры кожных и венерических болезней Белорусского государственного медицинского университета, к. мед. н.
4. Батпенова Гульнар Рыскельдыевна (Казахстан)
Заведующая кафедрой, главный внештатный дерматовенеролог и косметолог МЗ РК, заслуженный деятель РК, к. мед. н., профессор
5. Котлярова Татьяна Владимировна (Казахстан)
Профессор кафедры, д. мед. н.
6. Джетписбаева Зульфия Сейтмагамбетовна (Казахстан)
Доцент кафедры дерматовенерологии АО «Медицинский Университет АСТАНА»
7. Балтабаев Мир-Али Курбан-Алиевич (Киргизия)
Заведующий кафедрой дерматологии и фтизиопульмонологии Кыргызского-Российского Славянского университета, к. мед. н., профессор
8. Койбагарова Асель Алмазбековна (Киргизия)
Доцент кафедры дерматовенерологии КРСУ, к. мед. н.
9. Усубалиев Мейкин Бейшембаевич (Киргизия)
Ассистент кафедры дерматовенерологии КГМА, к. мед. н.
10. Рубине Андрис Янович (Латвия)
Президент Латвийской ассоциации дерматовенерологов,
Президент Балтийской ассоциации дерматовенерологов, член правления EADV
Рижский медицинский институт, профессор, заведующий кафедрой

11. Кубанова Анна Алексеевна (Россия)
Директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, главный внештатный специалист-эксперт по дерматовенерологии и косметологии МЗ СР РФ, Президент РОДВК, академик РАМН, профессор
12. Кубанов Алексей Алексеевич (Россия)
Заместитель директора по научной работе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, председатель Исполнительного комитета РОДВК, член правления EADV, к. мед. н., профессор
13. Львов Андрей Николаевич (Россия)
Заместитель директора по научно-клинической работе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, к. мед. н., профессор
14. Ибрагимов Шароф Исмаилович (Узбекистан)
директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии МЗ РУз, д. мед. н., профессор
15. Арифов Саидкасим Саидазимович (Узбекистан)
Заместитель директора по научной работе РСНПМЦ дерматологии и венерологии МЗ Республики Узбекистан, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Ташкентского института усовершенствования врачей МЗ Республики Узбекистан, д. мед. н., профессор
16. Рахматов Акрам Баратович (Узбекистан)
Руководитель отдела Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии МЗ РУз, д. мед. н., профессор
17. Степаненко Виктор Иванович (Украина)
Заведующий кафедрой дерматологии и венерологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, президент Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов, д. мед. н., профессор
18. Мавров Геннадий Иванович (Украина)
Директор ГУ «Институт дерматологии и венерологии» НАМН Украины, вице-президент Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов, д. мед. н., профессор
19. Хара Александр Иванович (Украина)
Главный врач КУ «Тернопольский областной клинический кожно-венерологический диспансер», вице-президент Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов, к. мед. н., доцент

ПОЛОЖЕНИЕ

о Координационном совете дерматовенерологов и косметологов государств — участников Содружества Независимых Государств

1. Общие положения

1.1. Координационный совет дерматовенерологов и косметологов государств — участников СНГ (далее — Координационный совет) создается в целях координации сотрудничества врачебных сообществ государств — участников СНГ по профилям «дерматовенерология» и «косметология».

1.2. Координационный совет в своей деятельности руководствуется законами своих стран, общепринятыми принципами и нормами международного права и настоящим Положением.

1.3. Координационный совет осуществляет свою деятельность в тесном сотрудничестве с национальными общественными организациями, представляющими профессиональное сообщество дерматовенерологов и косметологов своих стран.

2. Основные задачи и функции Координационного совета

2.1. Расширение всестороннего взаимодействия и международного научно-практического и образовательного пространства на территории стран СНГ в области дерматовенерологии и косметологии.

2.2. Расширение представительства заинтересованных профильных профессиональных общественных организаций по дерматовенерологии и косметологии стран СНГ на паритетной основе.

2.3. Взаимное информирование о национальных научно-практических мероприятиях, составление совместных планов конференций и участие в них.

2.4. Создание на интернет-платформе информационного раздела (сайта), содержащего план научно-практических мероприятий, проводимых под эгидой национальных профессиональных сообществ, для интенсификации академической мобильности.

2.5. Организация проведения совместных круглых столов в рамках национальных конференций, конгрессов, съездов, а также международных конференций дерматовенерологов и косметологов стран СНГ с расширенной географией стран-партнеров (СНГ, бывшие социалистические страны Европы, Индия, Китай и др.).

2.6. Интенсификация совместной издательской деятельности, подготовка совместных монографий в соавторстве, перевод существующих изданий на государственные языки.

2.7. Поддержка зарубежных публикаций в профильных журналах, совместная работа в редакционных коллегиях и советах.

2.8. Интенсификация международной образовательной деятельности, в том числе в области косметологии, организация выездных курсов, приглашение профессоров.

2.9. Создание системы приоритетов для молодых исследователей, выделение грантов на поездки на конкурсной основе.

2.10. Развитие телемедицинских технологий взаимодействия (в том числе и дистанционного обучения).

2.11. Обмен опытом и непосредственное участие в разработке клинических рекомендаций и стандартов как национального, так и интернационального уровня.

2.12. Дальнейшая консолидация и работа общепризнанных и авторитетных зарубежных профессиональных сообществ (Международное дерматологическое общество — ISD, Европейская академия дерматовенерологии — EADV, Международная лига дерматологических обществ — ILDS), совместная организация и проведение научно-образовательных форумов мировой значимости.

3. Организация работы и состав Координационного совета

3.1. В состав Координационного совета в качестве его членов входят ведущие специалисты в области дерматовенерологии и косметологии государств — участников СНГ, рекомендуемые национальными профильными организациями (обществами) для участия в Координационном совете.

3.2. К работе Совета решением Совета в качестве наблюдателей могут быть привлечены руководители научных, образовательных и практических учреждений (подразделений учреждений), главные специалисты министерств по профилям, не входящие в состав Координационного совета. Статусом наблюдателя могут быть наделены представители министерств, ведомств, а также представители признанных международных, национальных, региональных и других органов, организаций и предприятий, признающих и разделяющих цели и задачи Координационного совета.

3.3. Первоначальное формирование состава Координационного совета производится на основании полномочий делегаций дерматовенерологов и косметологов государств — участников СНГ.

3.4. Члены Совета имеют одинаковые права. Каждое государство-участник может иметь в Совете не более трех голосов.

3.5. Решение о принятии в состав Координационного совета новых членов принимается на заседании Координационного совета.

3.6. Член Координационного совета может выйти из его состава путем направления соответствующего уведомления.

3.7. Членство в Координационном совете не является препятствием для вступления в другие союзы, сообщества, объединения, присоединения к другим соглашениям.

- 3.8. Работой Совета руководит его председатель, избираемый сроком на 2 года большинством от общего числа членов Совета.
- 3.9. Деятельность Совета осуществляется, как правило, путем проведения заседаний Совета в государствах-участниках СНГ.
- 3.10. Заседания Совета проводятся по мере необходимости, но не реже одного раза в год.
- 3.11. Заседание Совета правомочно, если на нем присутствует более половины его членов.
- 3.12. Место проведения, предварительные дата и повестка очередного заседания Совета определяются на его предшествующем заседании.
- 3.13. Решения Совета принимаются простым большинством голосов членов Совета. Решения Совета по утверждению разработанных им проектов документов, предложениям об изменении настоящего Положения принимаются двумя третями голосов от общего числа членов Совета.
- 3.14. Члены Координационного совета – представители стран СНГ обеспечивают опубликование информации о деятельности Совета в национальных специализированных (официальных) средствах массовой информации.
- 3.15. Рабочим языком Совета является русский язык.

4. Полномочия Координационного совета и его членов

- 4.1. Для осуществления своих задач Совет имеет право:
- 4.1.1. Получать от членов Совета информацию по организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» и «косметология» в странах СНГ, деятельности национальных профессиональных общественных организаций, образованию, науке.
- 4.1.2. Разрабатывать и утверждать Регламент своей работы, а также вносить в него изменения и дополнения.
- 4.2. В рамках деятельности Совета могут создаваться и функционировать рабочие группы по направлениям. Рабочие группы создаются для разработки проектов соответствующих документов, вносимых для последующего обсуждения. Совет назначает руководителей рабочих групп и осуществляет контроль за их деятельностью.
- 4.3. Решение Координационного совета принимается на основе консенсуса.
- 4.4. Решения по процедурным вопросам принимаются простым большинством голосов.
- 4.5. Решения Координационного совета, непосредственно затрагивающие интересы какого-либо члена Координационного совета, не могут приниматься в его отсутствие.
- 4.6. Члены Координационного совета имеют право:
- 4.6.1. Участвовать в работе Координационного совета.
- 4.6.2. Вносить на рассмотрение Координационного совета вопросы, относящиеся к их компетенции, и участвовать в обсуждении этих вопросов.
- 4.6.3. Приглашать на заседания Координационного совета экспертов и консультантов.
- 4.7. Члены Координационного совета обязаны:
- 4.7.1. Содействовать реализации принятых решений.
- 4.7.2. Сохранять конфиденциальность информации, полученной на заседаниях Координационного совета.

5. Финансовое обеспечение деятельности Координационного совета

- 5.1. Координационный совет не является коммерческой организацией.
- 5.2. Расходы по командированию членов Координационного совета несут направляющие стороны.



Т.В. Соколова, А.П. Мальярчук

Медицинский институт усовершенствования врачей
ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет
пищевых производств»

Чесотка: состояние проблемы

Часть 1. Заболеваемость, этиология, эпидемиология, клиника

Ключевые слова

Чесотка, заболеваемость, этиология, эпидемиология, клиника.

Чесотка — распространенное паразитарное заболевание кожи, поражающее все контингенты населения, независимо от социально-экономического статуса [1, 7, 10, 21, 35, 41 и др.].

Заболеваемость

Ежегодно в мире чесоткой болеют около 300 млн человек [42]. Другие авторы подвергают эти сведения сомнению [32]. В тропических и субтропических областях, таких как Африка [38, 47], Египет [33], Центральная и Южная Америка [34, 43], Северная и Центральная Австралия [44], Карибские острова [40], Индия [36, 37] и Юго-Восточная Азия [39], чесотка является эндемическим заболеванием. Чесотка — глобальная проблема для здоровья людей в странах третьего мира.

Проблема чесотки актуальна и для российского здравоохранения. Постановлением Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально-значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» чесотка включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [15]. По данным Федерального центра Госсанэпиднадзора МЗ России, в 1995–1997 гг. отмечался ежегодный рост заболеваемости чесоткой практически по всем регионам России. Самый высокий интенсивный показатель в этот период зарегистрирован в Северном, Восточносибирском, Дальневосточном, Западносибирском, Уральском регионах. В докладе руководителя Департамента здравоохранения г. Москвы отмечено, что в структуре инфекционной заболеваемости

населения столицы наибольший удельный вес приходится на педикулез и чесотку (54,3 %), что в 2,8 раза больше, чем на воздушно-капельные инфекции (19,3 %) и в 3,6 раза больше, чем на кишечные инфекции (15,1 %) [3].

В Приморском крае в 1995 году заболеваемость чесоткой увеличилась в 22,3 раза и составила 576,6 на 100 тыс. населения [8]. В Москве интенсивный показатель заболеваемости чесоткой населения в 1996 г. достигал 84,3 на 100 тыс. жителей, тогда как в 2002–2003 гг. — 41,5–54,2, а в 2005–2006 — уже 160,2–189,4. В Саратовской области высокий уровень заболеваемости чесоткой был отмечен в 1994 г. — 384,7 случая на 100 тыс. жителей против 15,4 в 1989 году, что в 25 раз выше. С 1998 г. наметилась стабильная тенденция к снижению заболеваемости, ее уровень уменьшился к 2010 г. более чем в 8 раз (до 46,8) [28].

По данным МЗ РФ, заболеваемость населения чесоткой, начиная с 2000 года, стабилизировалась, составив 149–157 случаев на 100 тыс. населения. В то же время этот уровень все еще превышает эпидемический порог [27]. Интенсивный показатель заболеваемости в России в 2005–2010 гг. колебался в пределах 132,0–65,1 случая на 100 тыс. населения с постоянной тенденцией к снижению [4, 5, 6, 18].

Данные официальной статистики МЗ РФ не включают сведения о заболеваемости чесоткой в ряде министерств и ведомств (Министерство обороны РФ, Управление исполнения наказаний Министерства юстиции РФ и др.). Нет данных о заболеваемости чесоткой и из районов бо-

евых действий на Северном Кавказе. В частности, отсутствует статистка из диспансеров Чеченской и Ингушской республик [29]. В официальных документах МЗ РФ отмечено, что регистрируются только случаи чесотки при обращении больных в государственные органы здравоохранения [14, 27, 29].

В то же время специалисты, занимающиеся изучением эпидемиологии чесотки, утверждают, что официально регистрируемый уровень заболеваемости не соответствует ее фактическому уровню [9, 14, 22, 26]. Это подтверждает факт лечения чесотки без официального установления диагноза и, соответственно, без регистрации [25, 28]. Чесотка относится к группе паразитарных заболеваний, подлежащих обязательной регистрации при обращении к врачу [17]. Анализ данных по заболеваемости чесоткой в субъектах РФ свидетельствует, что она сильно варьирует даже в регионах, граничащих друг с другом [13, 26, 31]. Это подтверждается данными годового отчета Московского областного клинического КВД за 2010 г. Минимальный уровень заболеваемости чесоткой 12,1 на 100 тыс. населения зарегистрирован в Серпуховском районе, максимальный 202,5 — в рядом расположенном Егорьевском районе [31]. В различных регионах страны интенсивный показатель заболеваемости чесоткой колеблется в достаточно широких пределах — от 7,3 (Кабардино-Балкарская Республика) до 279 (Ненецкий АО) на 100 тыс. населения [18]. В г. Воронеже в 2005 году зарегистрировано 7815 детей и 628 подростков с заболеваниями кожи. При этом чесотка диагностирована только у 6 детей (0,08 %) и 2 подростков (0,3 %) [11].

Так, по данным Центра маркетинговых исследований «Фармэксперт», в России в 2009 году приобретено противочесоточных препаратов из расчета 50, а в 2010-м — 57 упаковок на одного официально зарегистрированного больного чесоткой. При этом рост потребления скабицидов отмечается на фоне снижения заболеваемости чесоткой на 14 %. Анонимное анкетирование дерматовенерологов России показало, что 93 % врачей практикуют лечение чесотки без регистрации, а 84 % лечат ее под другими диагнозами. Это обусловлено либо неуверенностью в диагнозе (75 %), либо просьбой больного (25 %). Аналогичные данные приводят белорусские дерматовенерологи: в республике в 2004 году расход препаратов, используемых для лечения чесотки, составил 42,6 упаковки на одного больного, а в Минской области — 82,9. Общеизвестно, что не все больные чесоткой регистрируются при обращении к специалистам других лечебно-профилактических учреждений (терапевтам, пе-

диатрам, гинекологам, психиатрам и др.), коммерческих клиник, к частным практикующим врачам; кроме того, значительная часть больных получает рекомендации по лечению чесотки в аптеках [12, 23, 27].

В Вооруженных силах РФ заболеваемость чесоткой в 1991—2002 гг. в 3,3—6,0 раза превышала таковую у гражданского населения [1, 19, 20, 24, 25]. Это можно объяснить высокими требованиями, предъявляемыми к регистрации больных чесоткой в лечебных учреждениях МО РФ. При этом установлен однонаправленный характер динамики инфекционного процесса у гражданского населения и воинского контингента при различном уровне заболеваемости. Характер кривых в двух выборках за 20 лет позволил выделить четыре временных периода: нарастание заболеваемости (1991—1993), ее наивысший уровень (1994—1996), спад (1997—1998) и выход на плато (1999—2008) [10]. При этом общую заболеваемость чесоткой в ВС РФ определяли военнослужащие по призыву. Их заболеваемость в целом по армии и флоту была в 4,9 (1994) — 11,4 (1999) раза выше, чем у военнослужащих по контракту. Такая ситуация была типична для всех видов и родов войск [2, 10, 19, 20].

Учитывая значимую роль в эпидемиологии чесотки детского контингента, анализ его заболеваемости может дать более точную картину эпидемического процесса. Например, заболеваемость детей до 14 лет в Свердловской области в 2003—2008 гг. в 2,3—3,0 раза превысила таковую у всего населения области и составила 375,4—467,4 на 100 тыс. детского населения [7, 26]. По данным Краевого клинического КВД Краснодарского края, удельный вес детей в структуре общей заболеваемости стабильно держится на уровне 40—42 % [30].

Этиология

Возбудитель — чесоточный клещ *Sarcoptes scabiei* (L.). Представители рода *Sarcoptes* известны как паразиты более 40 видов животных-хозяев, принадлежащих к 17 семействам из 7 отрядов млекопитающих. Эти возбудители вызывают у человека псевдосаркоптоз. По типу паразитизма чесоточные клещи являются постоянными паразитами, которые большую часть жизни проводят в коже хозяина и лишь в короткий период расселения ведут эктопаразитический образ жизни на поверхности кожи. Тип паразитизма определяет особенности клиники и эпидемиологии заболевания, тактику диагностики и лечения.

Самка чесоточного клеща (рис. 1) овальной формы, ее размер 0,25—0,35 мм. Она имеет приспособления для внутрικοжного (щетинки, хето-

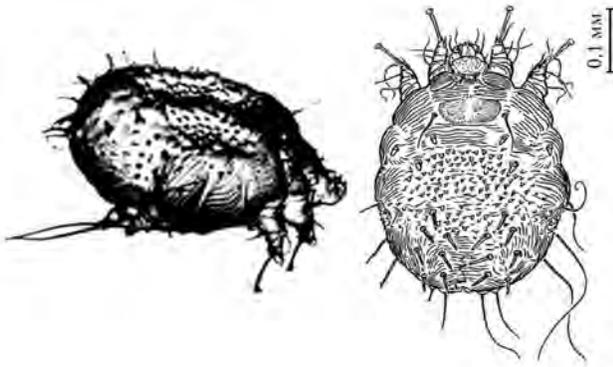


Рис. 1. Самка чесоточного клеща *S. scabiei* (L.)

иды, хелицеры грызущего типа) и накожного (липкие пневматические присоски на передних ногах, волосковидные щетинки для ориентации в окружающей среде) паразитизма. Скорость продвижения самки в ходе составляет 0,5–2,5 мм/сут, на поверхности кожи — 2–3 см/мин. Самцы меньше по размеру (0,15–0,2 мм), присоски у них имеются также на IV паре ног и служат для прикрепления к самке при спаривании. Основная функция самцов — оплодотворение. Соотношение самок и самцов составляет 2 : 1. При комнатной температуре и влажности воздуха не менее 60 % самки сохраняют подвижность в течение 1–6 сут. При 100 % влажности в среднем выживают до 3 сут, личинки — до 2.

Эпидемиология

Эпидемиология чесотки обусловлена облигатно антропонозным характером заболевания, постоянным типом паразитизма возбудителя и резким преобладанием прямого пути передачи инвазии. Заражение чесоткой происходит преимущественно при тесном телесном контакте, обычно при совместном пребывании в постели. Инвазионными стадиями являются самки и личинки. Последние благодаря многочисленности, малым размерам и большой подвижности наиболее агрессивны. Очаг при чесотке определяется как группа людей, в которой имеется больной — источник заражения, а также условия для передачи возбудителя. Очаг с одним больным обозначается как потенциальный, с двумя и более — иррадиирующий (действующий). Семейный очаг является ведущим в эпидемиологии чесотки. В иррадиации очага решающую роль играет контакт в постели в ночное время в период максимальной активности возбудителя (прямой путь передачи инфекции). Непрямой путь заражения (через предметы обихода, постельные принадлежности) встречается значительно реже. Он реализуется при высоком паразитарном индексе (обычно 48–60), опреде-

ляемым числом чесоточных ходов у одного больного или суммарно в очаге (на всех больных). Организованные коллективы подразделяются на две группы: инвазионно-контактные и неинвазионно-контактные. К первой группе относятся коллективы, объединенные спальнями в интернатах, детских домах, общежитиях, палаты в стационарах, казармы. Заболеваемость в таких коллективах в 2 раза ниже, чем в семьях. Неинвазионно-контактные коллективы — группы людей, объединяющихся только в дневное время (группы в детских дошкольных учреждениях, учебных заведениях, классы, рабочие коллективы). Эпидемиологической значимости такие коллективы не имеют. Псевдоиррадиацией обозначаются случаи, когда в одном очаге обнаруживаются два и более больных, заражение которых произошло независимо друг от друга вне коллектива, например, при выезде на каникулы, в командировки, туристические поездки или при наличии общего полового партнера вне данного очага. Внеочаговые случаи заражения чесоткой в банях, поездках, гостиницах редки и реализуются непрямым путем при последовательном контакте потока людей, в том числе больных чесоткой, с предметами (постельные принадлежности, предметы туалета), на которых могут некоторое время сохраняться клещи. Такой вариант непрямого пути заражения чесоткой обозначается как транзиторная инвазия.

Патогенез

Патогенез чесотки напрямую связан с его жизненным циклом, который делится на две части — кратковременную накожную и длительную внутрикожную (рис. 2). Внутрикожная часть представлена двумя топически разобщенными периодами: репродуктивным и метаморфическим. Репродуктивный период протекает в чесоточном ходе, который самка прокладывает в мальпигиевом слое эпидермиса (рис. 3). Высота хода составляет $(234 \pm 154,2)$ мкм; ширина — $(608 \pm 290,6)$ мкм; толщина крыши — $(50 \pm 27,9)$ мкм.

По мере прогрызания хода самкой эпидермис на его дне восстанавливается корнеоцитами. Полная регенерация происходит в среднем за 2 недели. Этого времени достаточно, чтобы личинки успели сформироваться во всех отложенных яйцах и выйти на поверхность кожи. Питаются чесоточные клещи клетками мальпигиева слоя эпидермиса. Иногда в кишечнике самок, извлеченных из глубоких чесоточных ходов, при микроскопии обнаруживают свежую кровь, что позволяет предположить возможность проникновения самок до сосочков дермы. Отсутствие геморрагий рядом с чесоточными

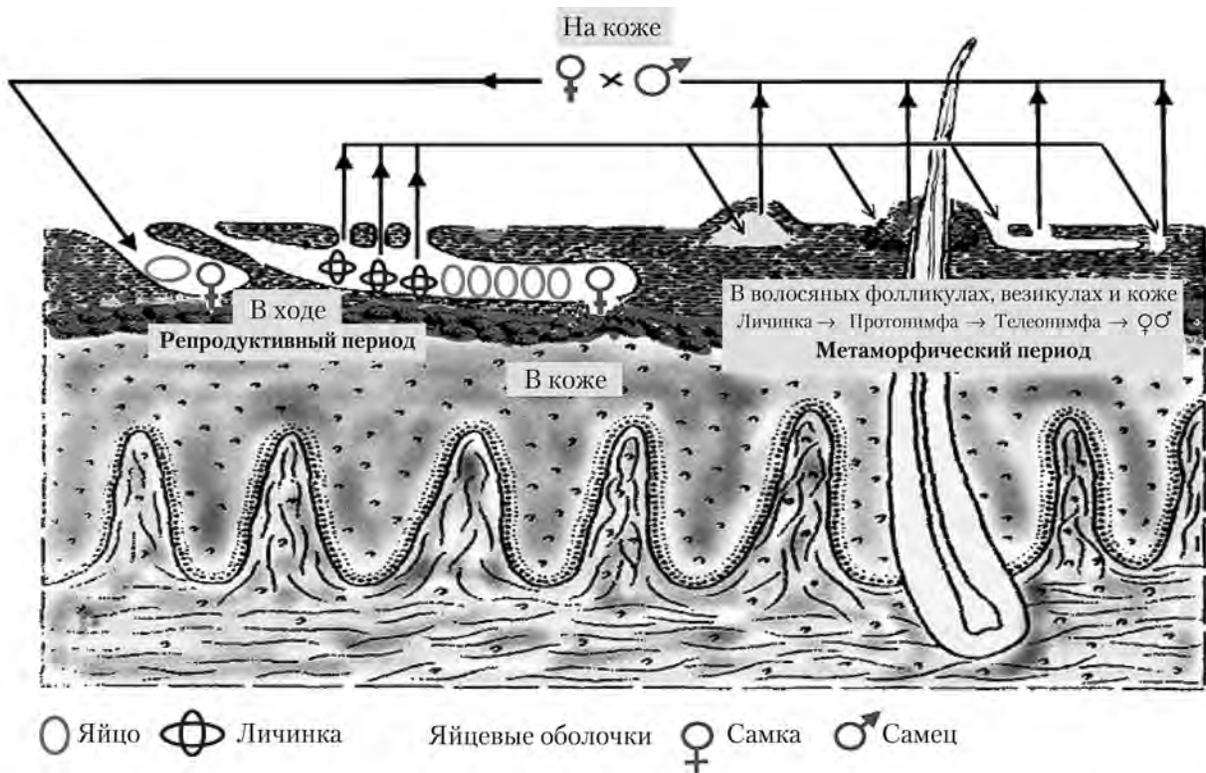


Рис. 2. Жизненный цикл чесоточного клеща *S. scabiei* (L.)

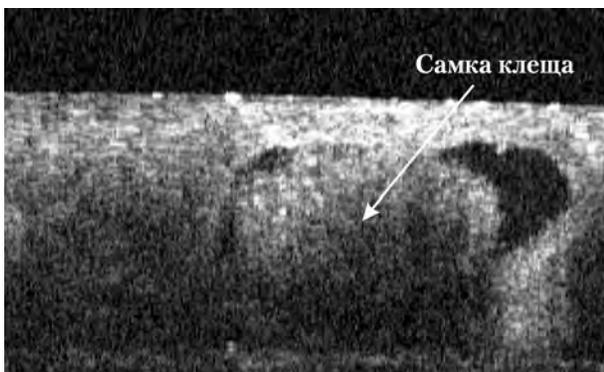


Рис. 3. Самка чесоточного клеща *S. scabiei* (L.), прокладывающая чесоточный ход в мальпигиевом слое эпидермиса. Метод оптической когерентной томографии. Отек эпидермиса, дермы, акантоз

ходами, из которых извлечены такие самки, исключает факт поглощения крови при механическом травмировании кожи.

Типичными местами локализации чесоточных ходов являются кисти, запястья, стопы. Вылупившиеся личинки выходят из ходов на поверхность кожи через отверстия, проделанные самкой над местом каждой кладки яиц, расселяются на ней, внедряются в волосяные фолликулы и под чешуйки эпидермиса. Здесь протекает их метаморфоз (линька): через стадии прото- и телеонимфы образуются взрослые особи (самки и

самцы). Кожа отвечает на этих местах образованием фолликулярных папул и везикул. Папулы преобладают на передней поверхности тела, ягодицах; везикулы — вблизи от чесоточных ходов. Самки и самцы нового поколения выходят на поверхность кожи, где происходит спаривание. После этого дочерние самки мигрируют на кисти, запястья и стопы, внедряются в кожу и сразу начинают прокладывать ходы и класть яйца.

Локализация чесоточных ходов определяется строением кожи, плотностью потовых желез, температурой кожи, скоростью регенерации рогового слоя, характером оволосения. Ходы локализуются на кистях, запястьях, стопах и локтях, где толщина рогового слоя наибольшая — 3/4–5/6 эпидермиса. Количество репродуктивных чесоточных ходов обозначают как паразитарный индекс. Этот показатель используют для оценки интенсивности инвазии, поскольку он равен количеству самок, прокладывающих ходы, на больном.

Индексы встречаемости и обилия чесоточных ходов на больном сопряжены с плотностью потовых желез. Использование метода фотодерматоскопии для диагностики чесотки позволило обнаружить, что часть самок находится в чесоточных ходах, заполненных жидкостью, а часть — в сухих [10]. Эти ходы отличались по нескольким признакам. Сухие ходы располагались поверхностно. В большинстве (80 %) случаев в таких ходах находились самки, утратив-

шие способность к откладке яиц (100 %). В сухих ходах практически всегда (89,7 %) не обнаруживались яйца и не было отверстий в крыше для выхода личинок (75,9 %). Иная картина наблюдалась в ходах, заполненных жидкостью. Они залегали значительно глубже. Все самки, извлеченные из них, были активными. В теле у 1/3 (34,1 %) самок обнаружены яйца, что свидетельствует об их фертильности. Отверстия в крыше таких ходов обнаружены практически во всех (96,9 %) случаях, а сами ходы были заполнены яйцами на различных стадиях эмбриогенеза. Согласно полученным нами данным, в сухих ходах находятся в основном старые погибшие особи, а в заполненных жидкостью, влажных ходах — жизнеспособные самки и их потомство. Ходы чаще и в большем количестве локализуются на участках кожи с высокой плотностью потовых желез (от 420 до 680 на 1 см²). Это кисти, запястья, стопы и половые органы мужчин. Второе место занимают участки кожи покрова с плотностью потовых желез более 100 на 1 см² (яго-

дицы и аксиллярная область), при плотности от 80 до 100 на 1 см² чесоточные ходы — единичные, а при менее 80 на 1 см² — не обнаружены. Приуроченность чесоточных ходов к местам с повышенной влажностью кожи нашло отражение в особенностях течения чесотки на фоне ряда дерматозов. При чесотке в сочетании с атопическим дерматитом, вульгарным ихтиозом, а также у лиц пожилого возраста (сухость кожи) чесоточные ходы единичные; на фоне гипергидроза, дисгидротической экземы, эпидермофитии (повышенное потоотделение) — множественные. Участки кожи, где располагаются чесоточные ходы, имеют температуру на 2—5 °С ниже, чем остальная кожа. Ходы приурочены к местам, где волосяного покрова нет или он минимален.

Для чесоточных клещей типичен суточный ритм активности (рис. 4). Днем самка находится в состоянии покоя. Вечером и в первую половину ночи она прогрызает одно или два яйцевых колена под углом к основному направлению хода, откладывая в каждом по яйцу, углубляя дно

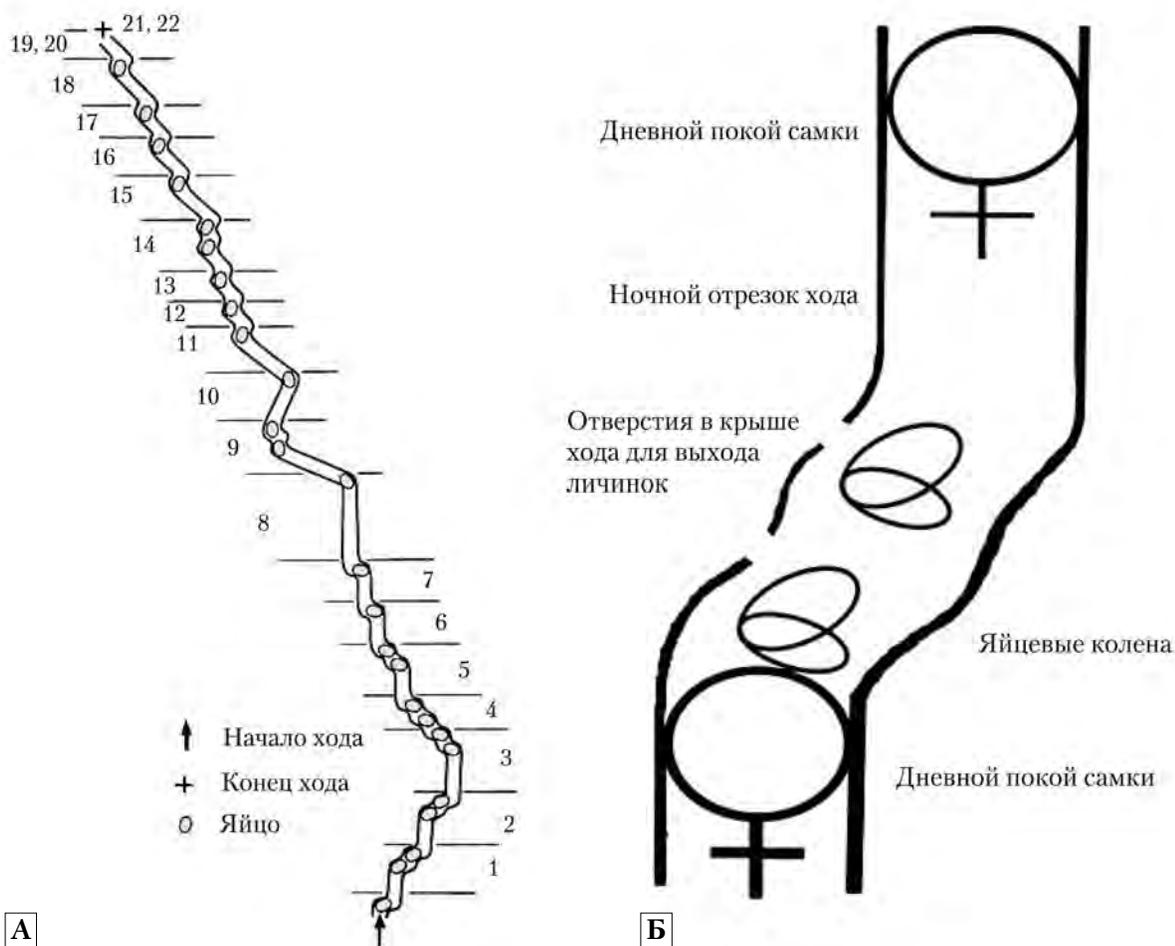


Рис. 4. Суточный ритм активности самки чесоточного клеща *S. scabiei* (L.): схема чесоточного хода, проделанного самкой клеща к коже человека в течение 22 дней (эксперимент при самозаражении; Т.В. Соколова, 1992; А); суточный элемент хода (Б)

хода и проделывая в крыше выходное отверстие для личинок. Вторую половину ночи самка грызет ход по прямой линии, интенсивно питаясь, днем — останавливается и замирает. Суточная программа выполняется всеми самками синхронно (рис. 4А). В результате чесоточный ход на коже больного имеет извитую форму и состоит из отрезков, называемых суточным элементом хода (рис. 4Б). Задняя часть хода постоянно отшелушивается, из-за чего длина его примерно одинакова, составляет 4—7 суточных элементов или 5—7 мм. Неоплодотворенная самка прогрызает ход по прямой без образования яйцевых колен, длина его достигает 6—8 см (рис. 5). Суточная плодовитость самки составляет 1—2 яйца, общая — до 50 яиц. Выявленный суточный ритм активности объясняет усиление зуда вечером, преобладание прямого пути заражения при контакте в постели в вечернее и ночное время, а также эффективность назначения противочесоточных препаратов на ночь. Плодовитость чесоточных клещей колеблется посезонно. Наибольшее количество яиц самки откладывают в сентябре — декабре (от 11 до 13), наименьшее — в январе — июне (от 6 до 9), что совпадает с сезонным ростом заболеваемости чесоткой.

Клиническая картина

Инкубационного периода при заражении самками практически нет, так как внедряющаяся самка сразу начинает прогрызать ход и откладывать яйца, то есть очевиден главный клинический симптом заболевания. При заражении личинками можно говорить об инкубационном периоде, который соответствует времени метаморфоза клещей (около 2 нед).

Зуд — характерный субъективный симптом чесотки. Он является регулятором численности популяции клещей и обусловлен сенсibilизацией организма к возбудителю. Интенсивность зуда индивидуальна и зависит от многих факторов: нервно-психического статуса больного, численности клещей, сенсibilизации, сопутствующих заболеваний, применяемых лекарственных препаратов. Аллергенами для человека являются продукты жизнедеятельности клеща (экскременты, оральный секрет, секрет желез яйцевода). При первичном заражении зуд появляется через 7—14 дней, а при реинфекции — через 24 часа. Усиление зуда вечером и ночью связано с суточным ритмом активности возбудителя.

Клинические проявления чесотки обусловлены рядом факторов: деятельностью клеща (чесоточные ходы, фолликулярные папулы, невоспалительные везикулы), аллергической реакцией организма (милиарные папулы, расчесы,

кровянистые корочки), пиогенной флорой (пустулы). Кожа человека по-разному реагирует на прокладывание ходов — от отсутствия реакции (интактные ходы) до возникновения везикул, пузырей, лентикулярных папул, пустул и др. (реактивные ходы).

Классификация клинических вариантов чесоточных ходов (рис. 6). Выделены три группы ходов, включающие до 15 разновидностей. Первую группу представляют исходный (интактный) тип хода и варианты, образование которых связано со способностью кожи реагировать возникновением тех или иных первичных морфологических элементов (везикулы, папулы, пузыри) на внедрение самки клеща и ее жизнедеятельность в процессе прокладывания хода (реактивные варианты). Содержимое таких ходов представлено полным набором паразитарных элементов. Вторую группу составляют ходы, образующиеся из клинических вариантов ходов первой группы в процессе естественного регресса самих ходов и/или превращения приуроченных к ним первичных морфологических элементов во вторичные. В процессе регресса ходов часть паразитарных элементов утрачивается или ссыхается. Третья группа ходов обусловлена присоединением вторичной инфекции к экссудату полостных элементов ходов первой группы. В этом случае самка, как правило, отсутствует, а большинство яиц погибает. Типичные (интактные) ходы преобладают. Они имеют вид слегка возвышающейся линии беловатого или грязно-серого цвета, прямой или изогнутой, длиной 5—7 мм (рис. 7). Типичные ходы могут частично разрушаться вследствие растяжения кожи в местах естественных скла-



Рис. 5. Ход в области лодыжки, проделанный неоплодотворенной самкой, длиной 6 см

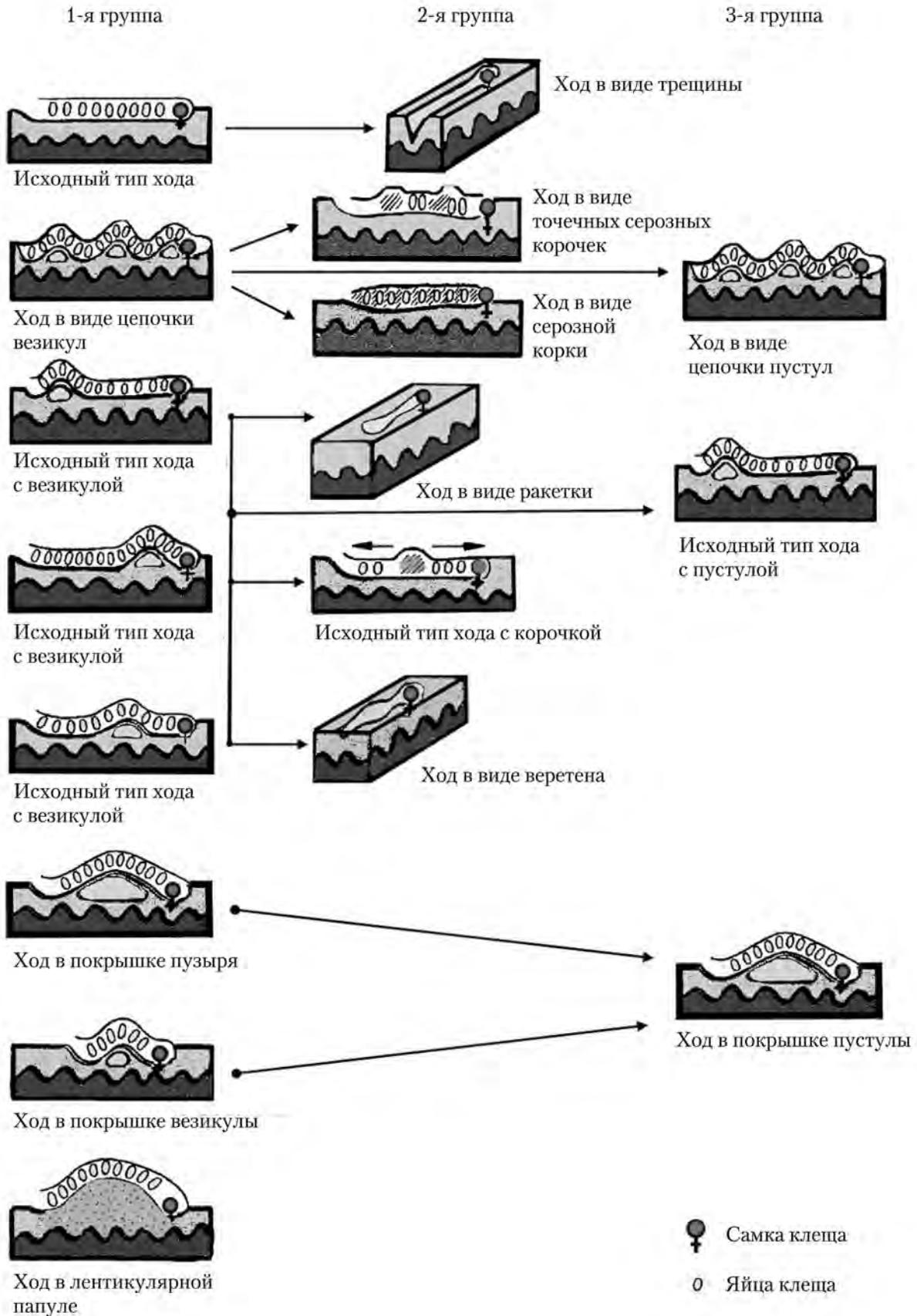


Рис. 6. Классификация чесоточных ходов (Т.В. Соколова, 1989)

док на кистях и запястьях и приобретать вид трещины с остатками неповрежденной части. В других случаях кожа реагирует образованием под ходами полостных элементов — одной или нескольких, расположенных в виде цепочки, везикул, пузырей или лентикулярных папул. Ходы, приуроченные к полостным морфологическим элементам, преобладают у детей. При подсыхании экссудата везикул на месте хода возникают точечные или линейные корочки. Если везикула, расположенная в задней части хода или его середине, вскрывается, то на ее месте образуется сухая эрозия, окруженная венчиком отслоившегося эпидермиса, и ход напоминает «ракетку» или «веретено». Если происходит инфицирование экссудата полостных элементов вторичной инфекцией, то они превращаются в пустулы. Мифические для чесотки «парные элементы» нельзя отождествлять с ходами и рассматривать как диагностический симптом заболевания.

Кисти, являющиеся излюбленными местами внедрения в кожу самок чесоточного клеща, представляют собой «зеркало чесотки». Именно здесь, в чесоточных ходах, из яиц выходит основная масса личинок, которые руками самого больного разносятся на другие участки тела, то есть наблюдается автофорезия возбудителя. В этом отношении важен динамический стереотип человека во время сна в период активации паразита. Не случайно фолликулярные папулы преобладают на передней поверхности тела и отсутствуют на спине, особенно в межлопаточной области, куда человек не может дотянуться рукой. Занос оплодотворенных самок на половые органы у мужчин, где под ходами образуются крупные лентикулярные папулы, так же осуществляется руками. При развитом процессе ходы выявляются на стопах. Миграция самок на стопы типична для пациентов, контактирующих с нефтепродуктами (бензин, солярка, горюче-смазочные вещества и др.), обладающими акарицидным эффектом. Скабиозная лимфоплазия клинически проявляется сильно зудящими лентикулярными папулами, локализуется на туловище (ягодицы, живот, аксилярная область), половых органах мужчин, молочных железах женщин, локтях (рис. 8), персистирует после полноценной терапии от 2 нед до 6 мес. Ходы, приуроченные к лентикулярным папулам, плотно заполнены паразитарными элементами и скоплениями экскрементов, являющихся сильнейшими антигенами. В связи с этим соскоб эпидермиса с ее поверхности, приводящий к элиминации паразита и продуктов его жизнедеятельности из кожи, ускоряет разрешение скабиозной лимфоплазии.

При реинвазии отмечается рецидив последней на старых местах.

Для чесотки характерны папулы, везикулы, расчесы и кровянистые корочки. Неполовозрелые стадии развития чесоточного клеща (личинки, нимфы), молодые самки и самцы обнаруживаются в 1/3 папул и везикул. Остальные элементы являются результатом аллергической реакции. Для папул с клещами характерно фолликулярное расположение, небольшие размеры (до 2 мм), локализация на передней и боковой поверхности туловища, бедер и на ягодицах. Везикулы обычно небольших размеров (до 3 мм), без признаков воспаления, располагаются изолированно, преимущественно на кистях, вблизи ходов, реже — на запястьях и стопах.

Диагностические симптомы при чесотке

Симптом Арди — пустулы и гнойные корочки на локтях и в их окружности. Симптом Горчакова — кровянистые корочки той же локализации. Симптом Михаэлиса — кровянистые корочки и импетигозные высыпания в межъягодичной складке с переходом на крестец. Симптом Сезари — тактильное обнаружение чесоточного хода в виде легкого возвышения при поглаживании кожи.

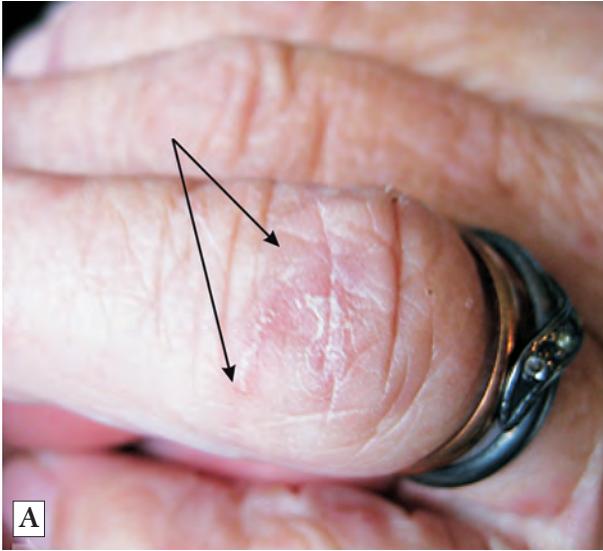
Клинические разновидности чесотки

Выделяют несколько клинических разновидностей чесотки:

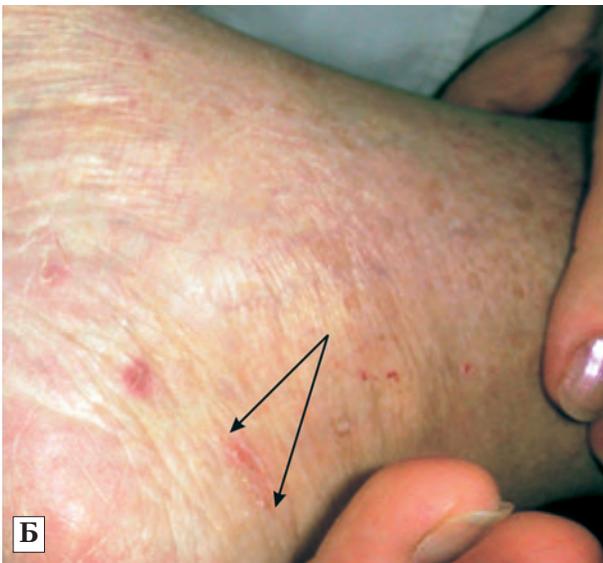
- типичная чесотка;
- чесотка без ходов;
- норвежская чесотка;
- чесотка «чистоплотных», или чесотка «инкогнито»;
- осложненная чесотка;
- скабиозная лимфоплазия кожи;
- псевдосаркоптоз.

Типичная чесотка преобладает среди других форм и развивается при заражении людей оплодотворенными самками, чаще при тесном телесном контакте в постели в вечернее и ночное время. У таких больных выявляются различные варианты чесоточных ходов, фолликулярные папулы, невоспалительные везикулы, расчесы и кровянистые корочки с типичной локализацией высыпаний.

Чесотка без ходов встречается реже. Она выявляется преимущественно при обследовании лиц, бывших в контакте с больными чесоткой. Причиной ее возникновения является заражение личинками, для превращения которых во взрослых самок, способных прокладывать ходы и откладывать яйца, необходимо две недели. Клинически характеризуется отсутствием



А



Б

Рис. 7. Чесоточные ходы (указаны стрелками) на пальце кисти (А), на своде стопы (Б)

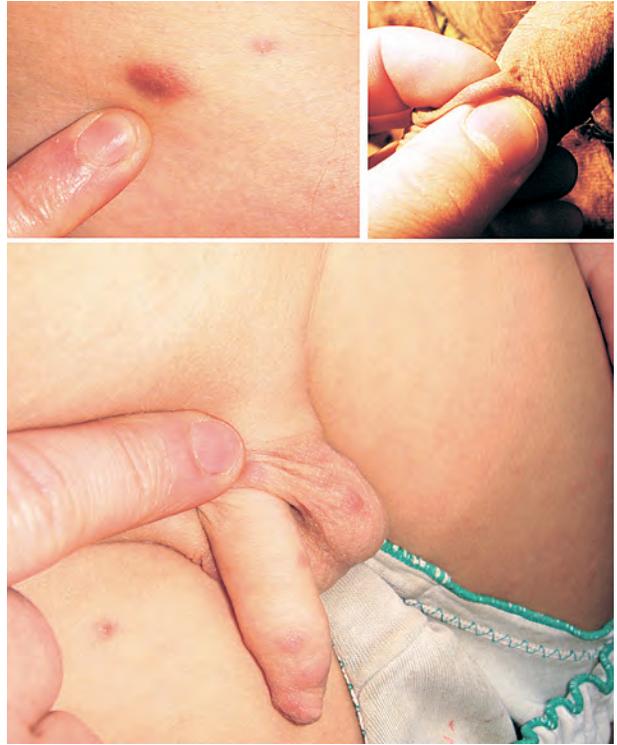


Рис. 8. Скабиозная лимфооплазия кожи



Рис. 9. Норвежская чесотка у гомосексуалиста



Рис. 10. Чесотка, осложненная дерматитом

ходов, единичными фолликулярными папулами на туловище, невоспалительными везикулами на кистях.

Чесотка «чистоплотных», или «инкогнито» выявляется у лиц, часто моющихся в вечернее время, что способствует механическому удалению значительной части популяции чесоточного клеща с тела больного. Клиника заболевания соответствует типичной чесотке при минимальной выраженности проявлений. Чесоточные ходы единичные, всегда беловатого цвета.

Норвежская (корковая, крустозная) чесотка является редкой разновидностью чесотки и наблюдается у больных с различной сопутствующей патологией, при которой в той или иной мере устраняется зуд, являющийся защитной реакцией организма на чесоточных клещей. Не случайно норвежская чесотка впервые описана в 1847 году Даниэльсоном и Беком у больных лепрой. Наблюдается на фоне иммунодефицитных и иммуносупрессивных состояний, при длительном приеме гормональных и цитостатических препаратов, нарушении периферической чувствительности (проказа, сирингомиелия, параличи, спинная сухотка), конституциональных аномалиях ороговения, у больных с заболеваниями крови, сенильной деменцией, болезнью Дауна, слабоумием, у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, гомосексуалистов (рис. 9) и др. Основными симптомами заболевания являются массивные грязно-желтые, серые или буро-черные корки толщиной от нескольких миллиметров до 2–3 см, в которых клещи достигают крайне высокой плотности (до 200 особей на 1 см²), а ходы располагаются многоярусно. Корки ограничивают движения, вызывая болезненные ощущения. Между слоями корок и под ними обнаруживается огромное количество чесоточных клещей. Характерным клиническим признаком норвежской чесотки является развитие на различных участках кожи мощных гиперкератотических корковых наслоений. На кистях и стопах — бесчисленное количество чесоточных ходов. Возможно развитие эритродермии. Нередко поражаются ногтевые пластинки. Норвежская чесотка очень контагиозна, вокруг пациента нередко возникают локальные эпидемии.

Осложненная чесотка встречается достаточно часто. Осложнения маскируют истинную клиническую картину чесотки, приводя к диагностическим ошибкам. Чесотка часто осложняется дерматитом (рис. 10) и пиодермией, реже — микробной экземой и крапивницей. Преобладают стафилококковое импетиго (рис. 11А), остиофолликулиты и глубокие фолликулиты (рис. 11Б), реже возникают фурункулы и вульгарные эктимы

(рис. 11В). Импетиго преобладает на кистях, запястьях (рис. 11Г), стопах, остиофолликулиты — на животе, груди, бедрах, ягодицах, эктимы — на голенях и ягодицах. Микробная экзема чаще приурочена к местам локализации скабиозной лимфооплазии кожи.

Скабиозная лимфооплазия кожи, по существу, не является осложнением или узелковой разновидностью чесотки, как считалось ранее. Она представляет собой особый вариант чесоточного хода, локализующийся преимущественно на ягодицах, животе, половых органах мужчин и в аксиллярной области. Причиной ее возникновения является особая предрасположенность кожи отвечать на воздействие раздражителя реактивной гиперплазией лимфоидной ткани в местах наибольшего ее скопления [13]. Как указывалось ранее, скабиозная лимфооплазия локализуется на участках кожи с высокой плотностью потовых желез. Способность персистировать после полноценной терапии послужило поводом для обозначения ее как «постскабиозная» лимфооплазия кожи. По существу вопроса, она является скабиозной, так как возникает во время болезни. При гистологическом исследовании в дерме выявляется периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов и переполнение сосудов кровью. Нередко в эпидермисе выявляются клещи, их фрагменты или яйца. Биоптаты до и после лечения отличаются только наличием или отсутствием клещей. Длительность персистирования скабиозной лимфооплазии обычно коррелирует с количеством таких папул и не зависит от локализации. В случаях реинвазии наблюдается рецидив скабиозной лимфооплазии на старых местах уже без наличия хода, что подтверждает ее иммуноаллергический генез и является важным диагностическим критерием повторного заражения чесоткой.

Псевдосаркоптозом называют заболевание, возникающее у человека при заражении чесоточными клещами животных, как домашних (собаки, свиньи, скот, лошади, кролики), так и диких (волки, лисы). Для заболевания характерен короткий инкубационный период (несколько часов) и отсутствие чесоточных ходов. Клещи не размножаются на несвойственном хозяине, а лишь частично внедряются в кожу, вызывая сильный зуд. Высыпания локализуются на открытых участках кожи и представлены уртикарными папулами, папуло-везикулами, волдырями, кровянистыми корочками и расчесами. От человека к человеку заболевание не передается. Устранение источника заражения в большинстве случаев приводит к самоизлечению.



Рис. 11. Чесотка, осложненная вторичной пиодермией: стафилококковое импетиго ягодич (А), множественные остеофолликулиты и фолликулиты кожи бедер (Б), множественные эктимы голени (В), нагноившиеся чесоточные ходы запястья (Г)

Все эти клинические разновидности чесотки закреплены законодательно Приказом МЗ РФ № 162 от 24.04.2003 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка». В методической и учебной литературе последних лет часто встречается необоснованное выделение различных клинических разновидностей чесотки, вносящих путаницу в клиническое мышление врача. «Малосимптомная», «атипичная», «стертая» разновидности чесотки по своей сути являются типичными вариантами чесотки, протекающими с минимальным количеством чесоточных ходов. Их принято обозначать чесоткой «инкогнито, чистоплотных или культурных». Введение новых терми-

нов обусловлено недостаточным знанием жизненного цикла возбудителя чесотки, неумением многих врачей обнаружить чесоточные ходы, незнанием их клинических разновидностей с учетом локализации. Термин «чесотка без поражения кожного покрова» вообще не имеет права на существование. «Постстероидная» чесотка не имеет биологического обоснования. На фоне длительного приема кортикостероидов внутри развивается типичная или норвежская чесотка. Необоснованно также выделять чесотку детей и лиц пожилого возраста. Заболевание в различных возрастных группах протекает типично, отличаясь некоторыми клиническими особенностями.



Рис. 12. Поражение ногтевых пластинок у ребенка с лимфобластным лейкозом (фото Д. Домбровского, 2008)

Чесотка у детей характеризуется распространенностью процесса с вовлечением кожи лица и волосистой части головы. Преобладают реактивные варианты чесоточных ходов, приуроченные к эксудативным морфологическим элементам,

нередко локализируются на стопах, часто встречается скабиозная лимфооплазия кожи, нередко осложнения. В процесс, особенно у грудных детей, могут вовлекаться ногтевые пластинки (рис. 12). При этом они утолщаются, становятся грязно-серого или зеленовато-черного цвета, свободный край растрескивается, а трещины, как правило, поперечные. На проксимальной же части ногтя возможны продольные трещины. Отмечены случаи истончения ногтевой пластинки и ее отслоение от ногтевого ложа. Нередко воспаляется эпонихиум. Типичным в этом случае является обнаружение чесоточных клещей в соскобе роговых масс с поверхности ногтевых пластинок.

Особенности течения чесотки у лиц пожилого возраста заключаются в резком уменьшении количества чесоточных ходов, которые практически всегда интактны. В клинической картине заболевания преобладают расчесы и кровянисты корочки.

Знание особенностей патогенеза, эпидемиологии и клиники чесотки является краеугольным камнем своевременной диагностики заболевания при первичном обследовании больного.

Список литературы

1. Гладыко В.В. Клинико-эпидемиологический мониторинг, унификация методов лечения, профилактики ИППП и чесотки у военнослужащих МО РФ и лиц призывного возраста: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2004.— 46 с.
2. Гладыко В.В., Соколова Т.В., Рязанцев И.В. Организация медицинской помощи военнослужащим, больным чесоткой, в ВМУ МО РФ: Методические рекомендации.— М., 2004.— 63 с.
3. Доклад о состоянии здоровья населения Москвы в 2009 году. Правительство Москвы, Департамент здравоохранения, Управление Роспотребнадзора по городу Москве.— М., 2010.
4. Заболеваемость, ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений (2005–2006 гг.). Статистические материалы.— М., 2009.
5. Заболеваемость, ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений (2007–2008 гг.). Статистические материалы.— М., 2009.
6. Заболеваемость, ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений (2008–2009 гг.). Статистические материалы.— М., 2009.
7. Корюкина Е.Б. Современные клинико-эпидемиологические особенности чесотки на Среднем Урале: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Екатеринбург, 2010.— 23 с.
8. Кулагина Л.М., Юцковский А.Д. Структура заболеваний кожи у детей в приморском крае // Тез. науч. работ 3 Всерос. конгресса дерматовенерол.— Казань, 2009.— С. 14.
9. Малярчук А.П., Соколова Т.В., Лопатина Ю.В., Киселева А.В. Заболеваемость чесоткой и другими дерматозами в детском социально значимом коллективе // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2011.— № 4.— С. 27–32.
10. Малярчук А.П. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики чесотки: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2010.— 16 с.
11. Новикова Л.А., Бахметьева Т.М. Кожные заболевания и ИППП у детей и подростков г. Воронежа // Тез. науч. работ X Всерос. конф. дерматовенерол. «Организация оказания дерматовенерологической помощи в современных условиях».— М., 2006.
12. Олифер В.В. Чесотка и ее лечение // Мед. паразитология и паразитарные болезни.— 1995.— № 4.— С. 50–54.
13. Панкратов Б.А. Чесотка — как с ней бороться // Лечащий врач.— 1997.— № 7.— С. 25–26.
14. Панкратов В.Г., Навроцкий А.Л., Панкратов О.В., Веденьков А.Л. Паразитарные дерматозы. Сообщение 1. Чесотка // Медицинские новости.— 2011.— № 7.— С. 7–11.
15. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих».— М., 2004.
16. Потеев Н.С., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. Постскабиозная лимфооплазия кожи // Вестн. дерматол. и венерол.— 1997.— № 7.— С. 36–40.
17. Приказ МЗ РФ № 162 от 24.04.2003 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка».— М., 2003.— 65 с.
18. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2009–2010 годы. (Статистические материалы).— М., 2011.
19. Рязанцев И.В., Гладыко В.В., Соколова Т.В. Анализ причин роста заболеваемости чесоткой в современных условиях (обзор литературы) // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2004.— № 5.— С. 33–35.
20. Рязанцев И.В., Гладыко В.В., Соколова Т.В. К вопросу о причинах высокой заболеваемости чесоткой в ВС РФ //

- Проблемы профилактики актуальных для войск инфекций и пути их решения.— 2003.— С. 120—121.
21. Соколова Т.В., Лопатина Ю.В. Крысиный клещ и вызываемый им дерматит (лекция) // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2003.— № 5.— С. 48—28.
 22. Соколова Т.В., Лопатина Ю.В., Малярчук А.П., Киселева А.В. Чесотка: Учебно-методическое пособие.— М., 2010.— 72 с.
 23. Соколова Т.В., Лопатина Ю.В. Паразитарные дерматозы: Чесотка и крысиный клещевой дерматит.— М., 2003.— 120 с.
 24. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Гладыко В.В., Лопатина Ю.В. Некоторые особенности эпидемиологии чесотки среди воинского контингента // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2008.— № 5.— С. 39—43.
 25. Соколова Т.В. Факторы, определяющие топику чесоточных ходов // Вестн. последипл. проф. образования.— 2009.— № 3—4.— С. 21—22.
 26. Сырнева Т.А., Корюкина Е.Б. Клинико-эпидемиологические особенности чесотки на современном этапе // Клини. дерматол. и венерол.— 2009.— № 6.— С. 20—25.
 27. Тихонова Л.И. Доклад на секции «Национальная политика в области здравоохранения» на 1 Российском конгрессе дерматовенерологов.— СПб, 2003 — С. 26.
 28. Утц С.Р., Завьялов А.И., Марченко В.М. Клинико-эпидемиологические особенности чесотки и новые подходы к ее диагностике и лечению на современном этапе (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал.— 2011.— Т. 7, № 3.— С. 636—642.
 29. Фролова А.И., Олифер В.В. Чесотка в Российской Федерации // Дез. дело.— 1995.— № 4.— С. 45—46.
 30. Шевченко А.Г., Шевченко М.Н., Глузмин М.И. Заболевательность чесоткой, социопатические триггеры // Вестн. последипл. мед. образования.— 2010.— № 1.— С. 57.
 31. Шувалова Т.М. Чесотка: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика // Пест-менеджмент.— 2008.— № 4.— С. 22—26.
 32. Chosidow O. Scabies // N. Engl. J. Med.— 2006.— Vol. 354.— P. 1718—1727.
 33. Hegazy A.A., Darwish N.M., Abdel-Hamid I.A. et al. Epidemiology and control of scabies in an Egyptian village // Int. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 38.— P. 291—295.
 34. Heukelbach J., Haefl E., Rump B. et al. Parasitic skin diseases: health care-seeking in a slum in north-east Brazil // Trop. Med. Int. Health.— 2003.— Vol. 8.— P. 368—373.
 35. Heukelbach J., Wilcke T., Winter B. et al. Efficacy of ivermectin in a patient population concomitantly infected with intestinal helminths and ectoparasites // Arzneim.— Forsch.— 2004.— Vol. 54.— P. 416—421.
 36. Mallik S., Chaudhuri R.N., Biswas R., Biswas B. A study on morbidity pattern of child labourers engaged in different occupations in a slum area of Calcutta // J. Indian Med. Assoc.— 2004.— Vol. 102.— P. 198—200.
 37. Nair B.K.H., Kandamuthan A.J. Epidemic scabies // Indian J. Med. Res.— 1977.— Vol. 65.— P. 513—518.
 38. Oducko O.M., Onayemi O., Oyedeji G.A. A prevalence survey of skin diseases in Nigerian children. Niger // J. Med.— 2001.— Vol. 10.— P. 64—67.
 39. Pruksachatkunakorn C., Wongthanee A., Kasiwat V. Scabies in Thai orphanages // Pediatr. Int.— 2003.— Vol. 45.— P. 724—727.
 40. Reid H.F.M., Birju B., Holder Y. et al. Epidemic scabies in four Caribbean islands, 1981—1988 // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.— Vol. 84.— P. 298—300.
 41. Roberts L.J., Huffam S.E., Walton S.F. et al. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature // J. Infect.— 2005.— Vol. 50.— P. 375—381.
 42. Schmeller W., Dzikus A. Skin diseases in children in rural Kenya: long-term results of a dermatology project within the primary health care system // Br. J. Dermatol.— 2001.— Vol. 144.— P. 118—124.
 43. Taplin D., Rivera A. A comparative trial of three treatment schedules for the eradication of scabies // J. Am. Acad. Dermatol.— 1983.— Vol. 9.— P. 550—554.
 44. Walton S.F., Holt D.C., Currie B.J., Kemp D.J. Scabies: new future for a neglected disease // Adv. Parasitol.— 2004.— Vol. 57.— P. 309—376.

Т.В. Соколова, О.П. Малярчук

Короста: стан проблеми

Частина 1. Захворюваність, етіологія, епідеміологія, клініка

Наведено нові дані про захворюваність на коросту у світі та Російській Федерації. Систематизовано дані про збудника корости, його життєвий цикл, добові ритми активності. Охарактеризовано вогнищевість корости, класифікацію коростяних ходів і різні клінічні форми захворювання.

T.V. Sokolova, A.P. Maliarshuk

Scabies: state of the problem

Part 1. Morbidity, etiology, epidemiology, clinics

New data about the morbidity of scabies in the world and Russian federation is presented. Data about the agent of scabies, its life cycle, daily rhythms of activation are described. Focality of scabies, classification of the burrows and different clinical forms of disease characterized.



Э.А. Мурзина

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

Аспекты безопасности наружной терапии в лечении дерматозов

Ключевые слова

Дерматозы, наружная терапия, безопасность, топические глюкокортикостероиды, синтетические танины, «Преднитоп», «Деласкин».

Наружная терапия занимает важное место в практике врача-дерматовенеролога. Ведь ему доверяют самый большой и самый сексуальный орган человеческого организма — кожу. Тот орган, который виден каждому из окружающих и который производит первое неизгладимое впечатление, вызывает различные чувства — от жалости до пренебрежения. Тот орган, который вызывает опасение прежде всего за свой внешний вид. Никто не думает о том, как выглядит его печень или сердце. А о том, как выглядит кожа, беспокоится каждый.

И как любой орган человеческого организма, кожа может болеть. Именно болеть, причиняя страдания своему хозяину, а не только меняться в цвете, покрываться высыпаниями и чешуйками. Поэтому кожа нуждается и в лечении.

Отношение к коже как органу человеческого организма возникло не сразу. Во времена античности и до позднего Ренессанса господствующая гуморальная концепция определяла, что все болезни организма — следствие внутреннего жидкостного нарушения. Поэтому кожу лечить нет необходимости. И она была отдана на откуп цирюльникам-хирургам (*chirurgus*), тогда как лечением внутренних болезней занимались истинные врачи — *medicus*.

Кардинальный пересмотр отношения к коже произошел в XIX веке, когда Пауль Унна (1850—1929) в своей книге «*Histopathologie der Haut*» впервые рассматривал кожу человека как орган. В этом же трактате выдвигались первые требования к средствам наружной терапии, в частности отсутствие серьезных побочных эффектов. Главный принцип медицины «не навре-

ди» распространился и на кожу. С этого момента наружная терапия кожных болезней перешла с эмпирического уровня на научный. И сегодня каждое назначение средств наружной терапии имеет четкое обоснование, отработанные принципы и правила.

Несомненным достижением современной науки является наружное применение топических глюкокортикостероидов (ТГКС), которые прочно вошли в дерматологическую практику более полувека назад и сегодня являются золотым стандартом лечения широкого спектра дерматозов. Английский ученый М.У. Гривз так определил роль ТГКС: «Влияние топических стероидов при лечении большинства дерматозов можно сравнить с влиянием пенициллина при лечении инфекционных заболеваний. Однако за последние 40 лет человечество накопило знания, с помощью которых может придумать более эффективные и безопасные стероиды».

Каждое лечение таит опасность? Сам М.У. Гривз рассматривал применение ТГКС с позиций опасности. Назначение ТГКС без показаний, использование только наружного лечения при среднетяжелых и тяжелых формах дерматозов, неадекватный выбор класса ТГКС или выбор неадекватной формы лекарственного средства, неправильное дозирование ТКС приводит или к неэффективности терапии, необходимости продолжительного использования ТГКС, или к появлению нежелательных побочных эффектов — системных и местных. Такие последствия возникают в первую очередь при хронических дерматозах с большой площадью поражения и в детской дерматологической практике.

Вызывает удивление и негодование тот факт, что нация, которая как огня боится слов «гормональная терапия», отворачиваясь от завоеваний прогресса, становится заложником своей же безграмотности, что по принципу «проверенное — значит, безопасное» продолжают использоваться ТГКС 30–40-летней давности, которые давно не применяются в цивилизованных странах. Принцип безопасности, выведенный полвека назад, на сегодняшний день изменил критерии и оценки — то, что было безопасно в XX веке, сегодня утратило свои позиции. Этим и объясняются результаты опроса врачей-дерматовенерологов, что только 43 % из них используют в своей практике более 10 наименований ТГКС (в том числе ТГКС нового поколения), пользуются всем многообразием форм препаратов, а 68 % применяемых ТГКС составляют фторированные препараты старого поколения. И мало кто из этих врачей знает о принятой еще в 2008 году Резолюции по регулированию использования ТГКС, согласно которой рекомендовано ограничить использование фторированных ТГКС старого поколения (флуоцинолона ацетонид, триамцинолона ацетонид и др.); не использовать ТГКС старого поколения при сопутствующих заболеваниях, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, нарушение функций печени и почек; не применять фторированные ТГКС старого поколения для длительной терапии и при обширных очагах поражения.

К ТГКС предъявляются определенные требования:

- высокая эффективность;
- высокая безопасность;
- возможность длительного применения;
- удобство применения;
- доступная стоимость курса лечения.

Эффективность ТГКС взаимосвязана с безопасностью и определяется его активностью, которая зависит от химической структуры, содержания атомов фтора и хлора в молекуле препарата, фармакологической формой, концентрацией действующего вещества в препарате, индифферентностью основы, особенностями механизма действия, возможностью диэстирификации и правильностью применения. Эффективность ТКС оценивается по терапевтическому индексу.

Выбор фармакологической формы ТГКС зависит от диагноза, клинической формы дерматоза, стадии заболевания, возраста больного и места приложения. Проницаемость кожи значительно изменяется при различных дерматозах. Вещества, которые мало или совсем не проникают через роговой слой интактной кожи, при его из-

менении вследствие болезни начинают свободнее преодолевать этот барьер. Отмечено, что при псориазе проникновение ТГКС в кожу повышено, несмотря на утолщение рогового слоя; поражение рогового слоя при экземе также сопровождается усиленной проницаемостью кожи. При стихании патологического процесса проницаемость кожи для ТГКС снижается.

Принципы применения ТГКС следующие:

- назначать только в случае установления диагноза кортикостероидчувствительного дерматоза;
- использовать только для купирования обострения;
- сила действия, потенция и фармакологическая форма ТКС должны соответствовать силе, локализации, проявлениям патологического процесса и возрасту пациента;
- избегать длительного использования сильных стероидов на лице, шее, складках;
- применять различные лекарственные формы в необходимом количестве;
- использовать 1 раз в день.

Особенно обдуманым и взвешенным применением ТГКС должно быть в детской дерматологической практике. Детская кожа обладает рядом особенностей, ей присуща быстрая смена слоев эпидермиса, его рыхлость, интенсивный митоз клеток базального и шиповидного слоев, преобладание соединительнотканых клеток в дерме и недостаточное развитие коллагеновых и эластиновых волокон, обильная васкуляризация кожи при меньшем количестве слоев эндотелиальных клеток. Все это способствует быстрой всасываемости ТГКС в коже и активному попаданию препарата в системный кровоток, поэтому у детей очень быстро могут развиваться побочные нежелательные системные и местные эффекты. Для их предупреждения следует строго соблюдать индивидуальный подход (в зависимости от возраста, клинической картины заболевания, обширности поражения, предшествующего лечения):

- применение ТГКС должно быть ограничено 20 % поверхности тела (не более);
- нанесение ТГКС на пораженные участки с учетом суточных биоритмов (глюкокортикоидной функции коры надпочечников);
- использование ТГКС пролонгированного действия (нанесение 1 раз в сутки);
- исключение фторированных ТГКС;
- применение ТГКС низкой или умеренной активности;
- чередование ТГКС и нестероидных препаратов.

Всем требованиям безопасности на сегодня отвечает топический глюкокортикостероид

«Предниотоп» (Dermapharm AG, Германия). Действующее вещество предникарбат — современный негалогенизированный ТГКС, относящийся к 2-му классу активности, то есть обладающий умеренной активностью. Клинически доказана безопасность его применения в лечении детей с 1 месяца жизни. Предникарбат обладает высоким терапевтическим индексом — 2, что определяет его высокую безопасность при непрерывном применении в течение 1,5 мес. Эффективность проникновения и действия обеспечивается двойной эстерификацией в молекуле предникарбата в положении C₁₇ и C₂₁.

Предникарбат — эталон безопасности в лечении стероидчувствительных дерматозов — относится к IV поколению ТГКС, пролекарствам. Эффект предникарбата проявляется только в очаге воспаления за счет взаимодействия с собственными эстеразами кожи. После чего он распадается на неактивные компоненты, что не позволяет проникнуть активному глюкокортикостероиду в системный кровоток. Поэтому риск развития нежелательных системных побочных эффектов исключен.

Немецкие ученые, изучавшие фармакокинетику предникарбата, его проникающую способность и распределение фармакологически активных веществ в эпидермисе и других слоях кожи, доказали его селективный механизм действия. Активация, соединение с рецепторами и метаболизм предникарбата осуществляется только в эпидермисе. Препарат активно взаимодействует с кератиноцитами, при этом фибробласты остаются нетронутыми. Это очень важно, потому что синтез коллагена и эластина происходит именно в дерме. Соответственно длительное воздействие ТГКС на фибробласты приводит к угнетению их функционирования, недостаточной выработке коллагеновых волокон, что в свою очередь ведет к истончению кожи и развитию атрофии. В опыте выявлена селективность действия предникарбата, отсутствие у него атрофогенного потенциала. Риск развития нежелательных местных побочных эффектов исключен. Все это дало ученым основания назвать «Предниотоп» первым эпидермальным ТГКС.

Свойства основы «Предниотопа» уникальны. Она содержит только биохимически нейтральные гипоаллергенные компоненты (масло минеральное, глицерол моноолеат, парафин белый мягкий) и сохраняет стабильность консистенции препарата в течение всего срока годности. Безжировая основа не содержит ланолина, вазелина, что исключает риск дополнительной алергизации кожи. Способствует легкому равномерному распределению препарата на поверх-

ности кожи. Основа обеспечивает равномерную диффузию и всасывание предникарбата в очаге поражения. Белый парафин, как пленкообразующий эмомент, обладает смягчающим и увлажняющим действием.

«Предниотоп» выпускается в нескольких лекарственных формах: крем, мазь, жирная мазь, что расширяет показания для его назначения: острое, с мокнутиями, подострое, хроническое воспаление кожи. Жирная мазь — одна из форм препарата (так называется не потому, что оставляет жирный блеск на коже и пятна на одежде), в основе которой преобладает белый парафин. Он обеспечивает большие окклюзионные свойства фармакологической формы, способствует более медленному, глубокому и равномерному распределению предникарбата в месте воспаления. Поэтому жирную мазь применяют при хронических процессах с выраженной лихенификацией, кератинизацией и шелушениями; на участках кожи с более выраженным эпидермисом — локти, колени, ладони, стопы.

А что делать врачу-дерматовенерологу, когда речь идет о дерматозах, вызванных неадекватным применением наружных топических глюкокортикостероидных препаратов, при стероидиндуцированных и стероидзависимых дерматозах (рис. 1)? Когда ТГКС был назначен без учета особенностей патологического процесса, класса активности и формы вещества или когда так понравившееся действие препарата пациент стал использовать при любом высыпании на коже. Такое применение препарата особенно опасно на коже лица. В результате развиваются стероидные угри, периоральный дерматит, стероидная эритема.

Другие же пациенты просто панически боятся применять стероидные препараты — страдают стероидофобией, что является довольно-таки частой проблемой (20–40 %), имеют тяжелую сопутствующую соматическую патологию, когда даже наружное применение ТГКС нежелательно (75–95 %), или дерматологическое заболевание имеет хроническое течение и проводить далее стероидную терапию нежелательно, или же ТГКС дают только кратковременный положительный эффект. В этом случае следует обратить внимание на препараты альтернативной терапии. Примером являются препараты группы синтетических танинов.

Вязущие вещества сотни лет применяли для медицинских целей. И сегодня также не теряют своей актуальности, являясь необходимым компонентом лечения в дерматологии. Благодаря вязущему эффекту танины природного и синтетического происхождения широко применя-

ют в комплексном лечении воспалительных заболеваний кожи.

До 1950-х использовали танины только природного происхождения. Экстракты из коры дуба (*Quercus cortex*) — особенно молодых веток — назначали больным, например, при повышенной потливости стоп или воспаленных процессах в полости рта.

Синтетический танин, полифенольный сложный препарат, был разработан в середине прошлого столетия. Он имеет существенные преимущества перед природными аналогами благодаря очистке действующего вещества от возможных примесей, точности дозирования, контролю качества на всех этапах производства и более длительному сроку годности. Кроме того, применение синтетического танина не приводит к таким отрицательным моментам, как окраска ванн, одежды и самой кожи при использовании [6].

По химической структуре синтетические танины являются водорастворимыми полифенолами [5]. Благодаря своей способности связывать и преципитировать протеины они вступают в химическую реакцию со структурными компонентами кожи, богатыми протеинами и коллагеном, полипептидами.

На сегодняшний день доступен только один синтетический танин: натриевая соль конденсированного полимера фенолсульфоновой кислоты, мочевины и формальдегида (фенолметаналь-мочевины поликонденсат), который выпускает под торговым названием «Деласкин» (Delaskin) фармацевтическая компания Dermapharm AG (Грюнвальд, Германия). Фармакологические эффекты танинов в основном заключаются в их вяжущем действии. В то же время несколько медицинских исследований, проведенных в последние десятилетия, показали дополнительные свойства танинов, например, противомикробное, противовоспалительное и противозудное действие.

При воспалительных и зудящих дерматозах «Деласкин» используют в виде крема (0,4 %) и порошка (0,4 %) для добавок в ванны (0,006–0,040 % после разведения) и приготовления растворов [3]. Возможно применение «Деласкина» в виде примочек, холодных компрессов, ополаскивания, общих и местных ванн. Разведенный порошок применяют в острый период аллергодерматозов с целью получения антиэкссудативного, подсушивающего, противозудного эффектов. Также препарат используют в качестве симптоматического средства для устранения мацерации и мокнутия различной этиологии и локализации.

Крем «Деласкин» наносят на пораженные участки 2–3 раза в день. Применяют в подострый период проявления аллергодерматозов как

противовоспалительное, барьерное средство, в качестве альтернативы ТГКС (при стероидофобии и стероидорезистентности), нестероидного средства при комбинированной схеме лечения и как симптоматическое средство для устранения зуда различной этиологии и локализации.

Материалы и методы

Проведено клиническое наблюдение за применением препаратов «Преднитоп» и «Деласкин» у детей и взрослых.

«Преднитоп» назначали только после установления диагноза стероидчувствительного дерматоза: атопический дерматит (10 детей), атопическая экзема (5 детей), истинная экзема (7 пациентов), тилотическая экзема (3 пациента), контактный дерматит (7 пациентов), болезнь Девержи (2 пациента). Всего в исследовании применения препарата «Преднитоп» приняли участие 20 детей и 14 взрослых.

Выбор лекарственной формы для наружной терапии зависел от остроты патологического процесса, его локализации и морфологических проявлений, длительности и эффективности предыдущего лечения. Пациентам с атопическим дерматитом, атопической экземой, истинной экземой и контактным дерматитом был назначен крем «Преднитоп». При тилотической экземе и болезни Девержи применяли мазь «Преднитоп».

Для объективной оценки изменения степени тяжести заболевания в процессе лечения у детей с атопическим дерматитом и атопической экземой определяли коэффициент SCORAD (kS). Коэффициент рассчитывается с учетом площади поражения кожи, степени выраженности объективных (эритема, образование папул/везикул, мокнутия, эксфолиация, лихенификация, сухость кожи) и субъективных (зуд кожи и нарушение сна) симптомов. При максимальной распространенности процесса и выраженности объективных и субъективных симптомов $kS = 103$, а при их полном отсутствии $kS = 0$.

Используя коэффициент SCORAD, объективно оценивали степень тяжести течения кожного процесса у каждого обследуемого ребенка:

$0 \leq kS \leq 30$ — легкая степень,

$20 \leq kS \leq 60$ — средняя степень,

$kS > 60$ — тяжелая степень заболевания.

Коэффициент SCORAD определяли с помощью специально разработанной компьютерной программы «Калькулятор SCORAD» Бельгийской компании AIMS (USB Pharmar — 1997).

В среднем коэффициент SCORAD у наблюдаемых детей с проявлениями болезни в легкой и средней степени тяжести перед лечением равнялся $35,4 \pm 1,2$.

Крем и порошок «Деласкин» применяли у пациентов с контактным дерматитом (5 пациентов), экземой (5 пациентов), периоральным дерматитом (2 пациента) и стероидными угрями (3 пациента). Все больные получали традиционную общую, а также наружную терапию в виде нанесения крема «Деласкин» или примочек, приготовленных из порошка «Деласкин».

Критериями отбора пациентов для терапии «Деласкином» прежде всего были:

- локализации патологического процесса на коже лица;
- локализация патологического процесса в перианальной области;
- длительная безрезультатная терапия патологического процесса другими препаратами, в том числе и ТГКС;
- появление патологического процесса после длительного применения ТГКС.

Результаты и обсуждение

У детей, получавших терапию с использованием крема «Преднистон», наблюдалась положительная динамика, проявляющаяся в снижении среднего значения коэффициента SCORAD, за счет уменьшения инфильтрации и гиперемии в очагах поражения, разрешения папулезных высыпаний и отторжения корочек, уменьшения зуда и нормализации сна уже в первые 3–5 дней применения препарата (рис. 2). Через 10–14 дней лечения коэффициент SCORAD снизился в среднем до $9,4 \pm 1,1$. Патологический процесс полностью разрешился у 14 из 15 детей.

Параметрами эффективности лечения больных истинной, тилоидической экземой и контактным дерматитом служила динамика оценки значения (от 0 — «отсутствует» до 4 — «очень сильно выражено») следующих основных симптомов в течение десятидневной терапии: образование папул/шелушение, мокнутия/корки, отек/инфильтрация, эритема, зуд. Отчетливые результаты стали видны уже через 5 дней. В процессе дальнейшей терапии оценка снизилась с 3 («умеренно») до 0 («отсутствует»). Более чем у 77 % пациентов клинические проявления дерматита полностью исчезли на десятый день применения препарата «Преднистон».

При болезни Девержи 2 пациентам была назначена мазь «Преднистон». Патологический процесс разрешился в течение 2 недель (рис. 3).

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим параметрам: клиническая ремиссия (клиническое излечение), значительное улучшение, улучшение, без эффекта. Обобщая результаты двухнедельного применения препарата «Преднистон» в наружной тера-

пии детей и взрослых, больных стероидчувствительными дерматозами, мы констатировали клиническую ремиссию у 29 (85,29 %) пациентов, значительное улучшение — у 4 (1,7 %), улучшение — у 1 (2,94 %). Случаи отсутствия эффекта или ухудшения заболевания на фоне проводимой терапии не зарегистрированы. Переносимость крема и мази «Преднистон» в 97,06 % случаев пациентами оценена как «очень хорошая» или «хорошая».

Критериями оценки эффективности синтетического танина «Деласкин» служила динамика оценки значений (от 0 — «отсутствует» до 3 — «очень сильно выражено») следующих основных симптомов в течение десятидневной терапии: эритема, отек/инфильтрация, образование папул, мокнутия/корки, зуд. Максимальная оценка клинических симптомов равнялась 15 у 3 пациентов. Отчетливые результаты применения препарата стали видны уже через 5 дней.

При контактном дерматите у детей и взрослых применение крема «Деласкин» приводило к разрешению патологического процесса в течение 5–7 дней, что дало основания констатировать отсутствие всех основных клинических симптомов — оценка основных симптомов равна нулю (рис. 4, 5).

Примочки из порошка «Деласкин» при экземе у пациентов в течение трех дней приводили к стиханию активного мокнутия, подсушиванию везикул и уменьшению отека в очагах патологического процесса. А применение в дальнейшем крема «Деласкин» (еще 5 дней) способствовало разрешению папулезных высыпаний и отторжению корочек. Через 7–10 дней оценка основных симптомов, характеризующих патологический процесс, равнялась нулю.

При периоральном дерматите, вызванном неадекватной терапией другими наружными средствами, и стероидных угрях пациентам назначали крем «Деласкин» 2 раза/сут до 14 дней. Патологический процесс разрешался медленно. Оценка основных клинических симптомов через 5 дней снизилась только до 8–10 баллов (рис. 6). Еще через 9 дней патологический процесс полностью разрешился.

Чтобы найти негормональную альтернативу противовоспалительному действию ТГКС в лечении хронических алергодерматозов, эффективность синтетического танина «Деласкин» изучалась при лечении атопического дерматита в эритематозно-сквамозной форме. Для этого 2 детям, больным атопическим дерматитом в подострой стадии патологического процесса с высокой распространенностью (более 20 %), на правую половину тела (правая верхняя и ниж-



Рис. 1. Пациентка Ю., 2 года. Диагноз: стероидные угри

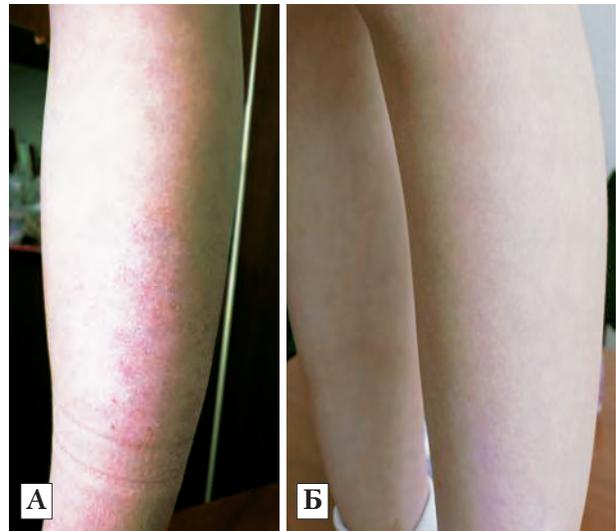


Рис. 3. Пациент С., 6 лет, до (А) и через 10 дней (Б) лечения. Диагноз: болезнь Девержи

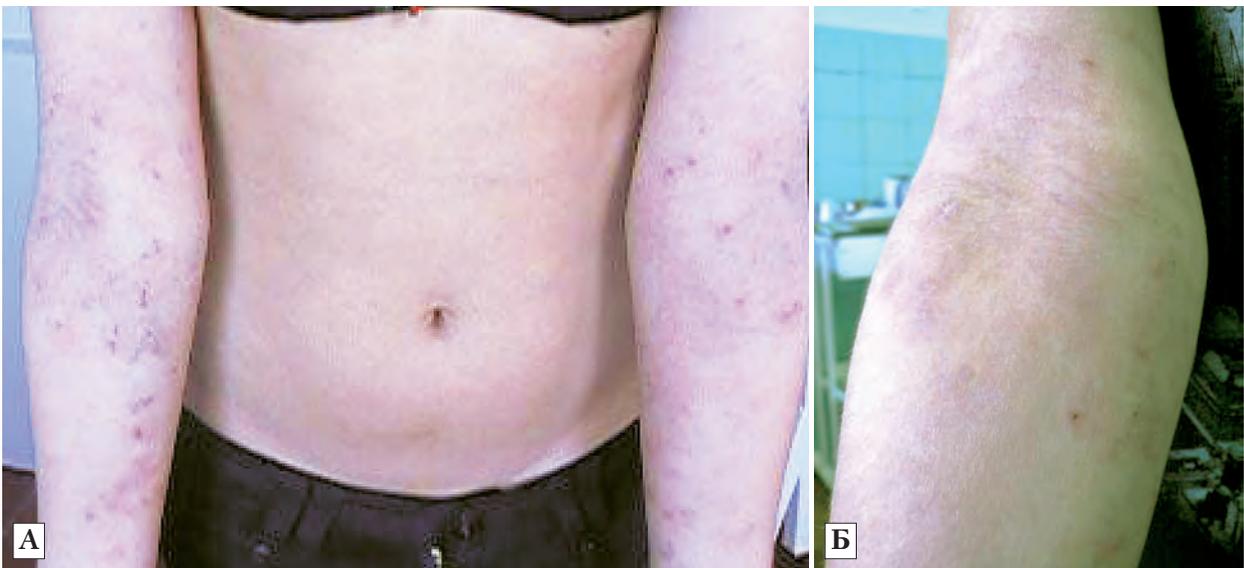


Рис. 2. Пациентка Т., 13 лет, до (А) и через 4 дня (Б) лечения. Диагноз: atopический дерматит, эриматозно-сквамозная форма, период обострения



Рис. 4. Пациентка Н., 35 лет, до (А) и через 5 дней (Б) лечения. Диагноз: контактный дерматит

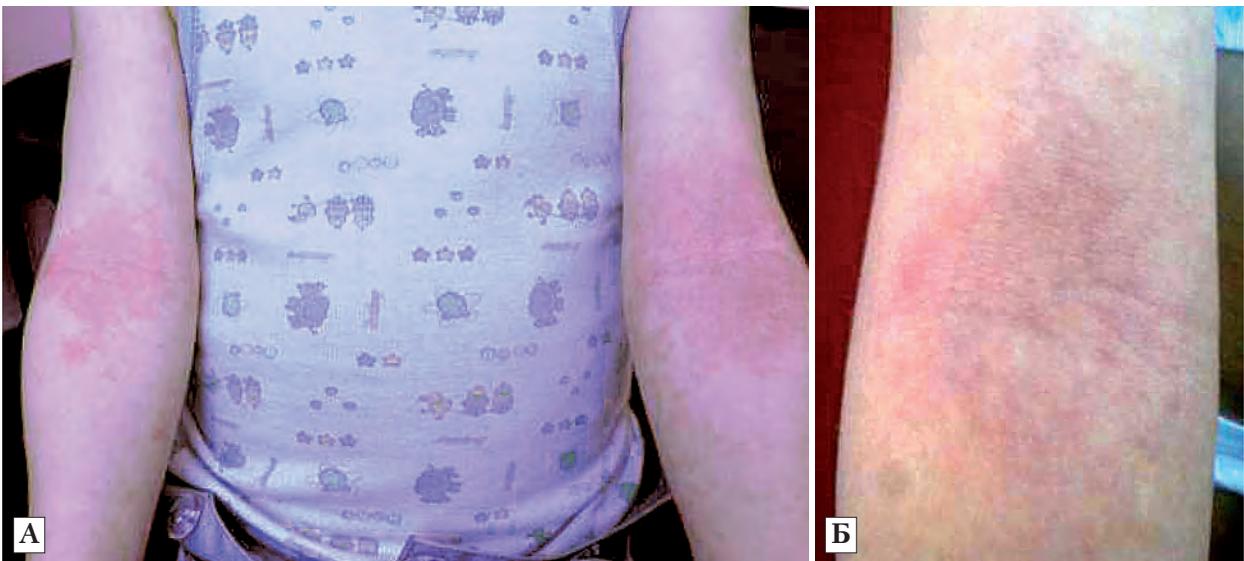


Рис. 5. Пациент К., 5 лет, до (А) и через 5 дней (Б) лечения. Диагноз: контактный дерматит (многократное туширование очагов токсико-аллергического процесса фукарцином — до 5 раз в сутки)



Рис. 6. Пациентка Ю., 5 лет, до (А) и через 5 дней (Б) лечения. Диагноз: периоральный дерматит

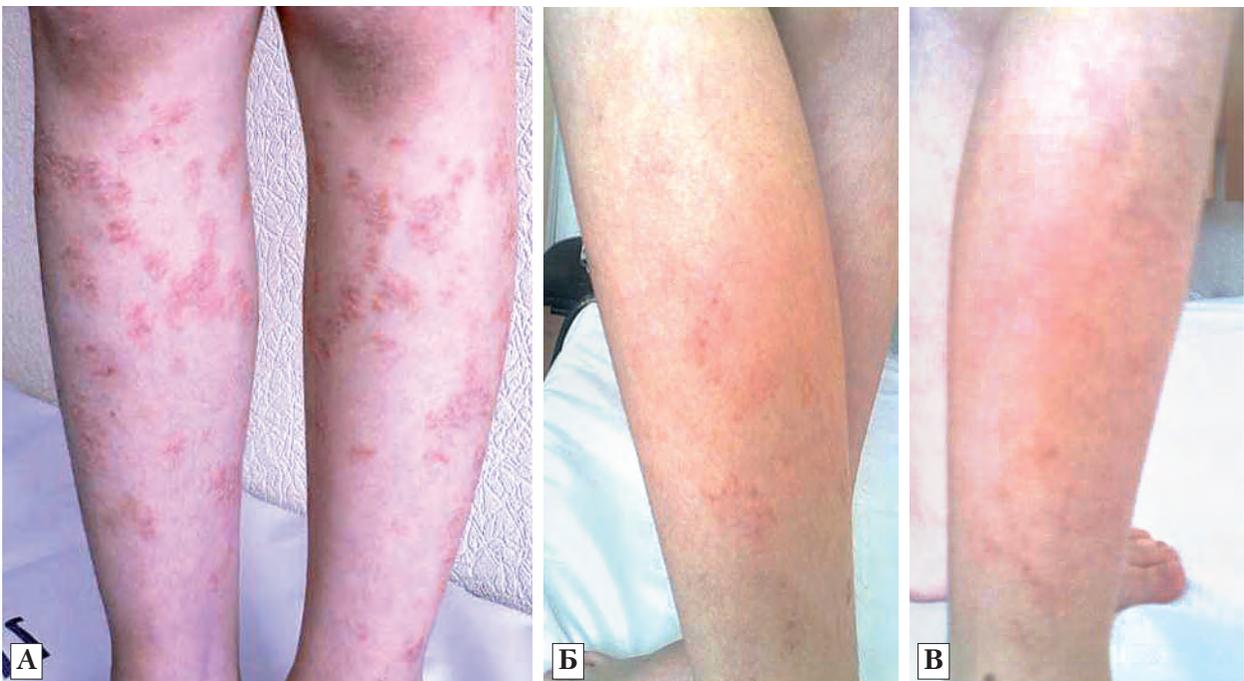


Рис. 7. Пациентка В., 6 лет, до лечения (А), левая (Б) и правая (В) нога через 7 дней лечения. Диагноз: атопический дерматит, подросток течение

ная конечности) была назначена традиционная наружная терапия с применением ТГКС — крема «Предниотоп», а на левую половину (левая верхняя и нижняя конечности) и лицо наносили крем «Деласкин».

Результаты оценили через 7 дней. Разница в клинических проявлениях патологического процесса при atopическом дерматите в очагах поражения на правых и левых конечностях не наблюдалась. Эритема, инфильтрация регрессировали, папулезные элементы в стадии разрешения, проявления зуда равномерно уменьшились при наружном применении как крема «Предниотоп», так и крема «Деласкин» (рис. 7). Дальнейшая наружная терапия у этих детей состояла в нанесении крема «Деласкин», и еще через 7 дней наступило полное разрешение патологического процесса.

Лечение кремом «Деласкин» и примочками из порошка «Деласкин» негативных симптомов

у пациентов не вызвали. Переносимость оценена как хорошая в 100 % случаев.

Выводы

Оценив все качества препарата, можно констатировать, что «Предниотоп» — эффективный ТГКС, который достаточно применять 1 раз в сутки. Препарат можно использовать на участках тонкой кожи и при обширных очагах поражения. Учитывая высочайший уровень безопасности, «Предниотоп» наиболее предпочтителен в детской практике, его можно наносить на нежные участки кожи (лицо, зона декольте, кожные складки) без риска появления нежелательных побочных эффектов.

Синтетический танин «Деласкин» — эффективный препарат для лечения контактного, периорального дерматита, экзематозного процесса различной локализации. Может применяться как альтернатива негормональному лечению atopического дерматита в подострой стадии.

Список литературы

1. Абек Д., Бургдорф В., Кремер Х. Болезни кожи у детей / Пер. с англ.— М.: Мед. Лит., 2007.— 160 с.
2. Глюкокортикоидные препараты: Методическое пособие.— Смоленская государственная медицинская академия: НИИАХ, 2009.— 123 с.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. 3-е изд., доп.— К.: ООО «Полиграф плюс», 2006.— 482 с.
4. Кожные и венерические болезни / Под ред. О.Л. Иванова.— М.: Шико, 2006.— 216 с.
5. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная и физиотерапия дерматозов.— М.: Экзамен, 2007.— 703 с.
6. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. и др. Атопический дерматит у детей.— Тверь: Триада, 2003.— 238 с.
7. Корсунская И.М., Лукашова Н.А., Невозинская З.А., Агафонова Е.Е. Результаты исследования эффективности негалоенизированных кортикостероидов в терапии хронической экземы // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 4.— С. 101–105.
8. Кутасевич Я.Ф. Принципы лечения atopического дерматита // Клин. иммунол., алергол., інфектол.— 2008.— № 3/1.— С. 37–45.
9. Лапшин Н.Н., Латышева Т.В. Рациональная наружная терапия алергодерматозов // Рос. алергол. журнал.— 2004.— № 1.— С. 17–23.
10. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Пособие для врачей, интернов и студентов.— Х.: Факт, 2007.— 792 с.
11. Мурзіна Е.О. Обґрунтування шляхів корекції аутофлори шкіри дітей, хворих на atopічний дерматит: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2002.— 159 с.
12. Назаров П.Г., Горланов И.А., Милявская И.Р. Атопический дерматит: иммунологические аспекты // Аллергология.— 1998.— № 4.— С. 13–14.
13. Скрипкин Ю.К., Зверькова Ф.А., Шарапова Г.Я. Руководство по детской дерматовенерологии.— Л.: Медицина, 1983.— 474 с.
14. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник.— М.: АстраФармСервис, 2009.— 1760 с.
15. Kapp A., Papp K., Bingham A. et al. Long-term management of atopіc dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // J. Allergy Clin. Immunol.— 2002.— Vol. 117.— P. 532.

Е.О. Мурзіна

Аспекти безпечності зовнішньої терапії в лікуванні дерматозів

У статті проаналізовано основні вимоги і принципи призначення топічних глюкокортикостероїдів і негормональних протизапальних засобів з позиції сучасної дерматології. Наведено місце препаратів групи синтетичних танінів у алгоритмі ведення пацієнтів зі стероїд-чутливими дерматозами. Проаналізовано наукові дані про механізми їх дії. Наведено власні клінічні дані з ефективності препаратів «Предніотоп» і «Деласкин» у лікуванні різних дерматозів.

E.A. Murzina

Aspects of the safety of exterior therapy in dermatosis treatment

Main requirements and concepts of topical glucocorticosteroids and nonhormonal anti-inflammatory remedies prescriptions from the position of modern dermatology were analyzed in the article. The place of medicines from the group of synthetic tannins in the process of treatment of patients with the steroid-sensitive dermatoses was defined. Scientific data as to the mechanism of their effect and action was analyzed. Own clinical data according the efficiency of *Prednitop* and *Delaskin* medicines in the treatment of different dermatosis were shown. □



Я.Ф. Кутасевич,
А.Н. Огурцова, И.А. Маштакова
ГУ «Институт дерматологии и венерологии
НАМН Украины», Харьков

Наружное лечение инфекционных воспалительных заболеваний кожи

Ключевые слова

Инфекционный фактор, резистентность, наружная терапия, фузидиевая кислота.

Пидермии являются наиболее распространенными, часто рецидивирующими инфекционными заболеваниями кожи, порой требующими упорной продолжительной терапии, что обуславливает актуальность проблемы и делает необходимым дальнейший поиск новых подходов к лечению.

Повсеместное распространение возбудителей условно патогенной инфекции, активное участие микробов в иммунных и неиммунных механизмах воспаления кожи, а также возросшая частота множественно резистентных к этиотропному лечению возбудителей, особенно метициллинрезистентных стафилококков, нерациональная антибиотикотерапия обуславливают повышенное внимание специалистов к этой проблеме и заставляют клиницистов пересмотреть имеющиеся сегодня подходы к диагностике и лечению воспалительной патологии кожи и мягких тканей.

Инфекционный процесс развивается при взаимодействии патогенного микроорганизма и системы иммунитета макроорганизма и сопровождается размножением микроорганизма, изменением реактивности макроорганизма, повреждением тканей [8]. Восприимчивость для большинства инфекций (кроме особо опасных) является индивидуальной и обычно обусловлена недостаточностью иммунитета [9, 16].

Инфекционный фактор занимает также значительное место в патогенезе таких распространенных воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей, как угревая болезнь, эпидермоидермит и другие. Как показали многочисленные исследования, у больных угревой болезнью из элементов сыпи, а также поверхности непора-

женной кожи отмечено закономерное массивное выделение условно патогенной микрофлоры, в том числе бурно размножающиеся в закупоренных сальных железах *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes* отдельно или в виде ассоциаций с другими сапрофитными бактериями. Кроме того, зарегистрированы количественные различия этих микробных популяций. Причем чем тяжелее патологический процесс, тем больший удельный вес в микробиоценозе пораженной кожи приобретают патогенные стафилококки, в частности *Staphylococcus aureus* [1]. В развитии гнойно-деструктивных инфекций кожи на первое место выступает, помимо резидентной сапрофитной микрофлоры, и транзиторная патогенная стрепто-стафилококковая микрофлора.

Известно, что, кроме ведущей патогенетической роли в течении инфекций кожи и мягких тканей, патогенная и условно патогенная бактериальная инфекция может осложнять течение таких дерматозов неинфекционного происхождения как алергодерматозы, экссудативный псориаз, лимфопролиферативные заболевания, микозы, трофические язвы, розацеа и др. Нарушение микробиоценоза кожи является фактором, усугубляющим развитие воспалительного процесса в очагах поражения [1, 12].

Условно патогенные микроорганизмы могут индуцировать инфекционный процесс в организме с нормальными защитными механизмами лишь тогда, когда соотношение инфицирующей дозы на единицу защитного фактора, например, на один макрофаг, будет превышать некий критический уровень. Инфекции, реализуемые условно патогенными микроорганизмами, возникают у людей с дефицитами в системе иммуните-

та, когда достаточно небольшого количества микроорганизмов, не инфицирующего людей с нормальным иммунным статусом [9].

Равновесие между макро- и микроорганизмом может быть нарушено как экзогенными, так и эндогенными факторами (нарушение деятельности нейроэндокринной системы, иммунодефицит, истощение механизмов адаптации организма, сопутствующая соматическая хроническая патология). Как показал опыт отечественных и зарубежных специалистов, именно несостоятельность иммунного ответа организма на инфекционный фактор влечет за собой хронизацию процесса [7, 10, 14].

Степень патогенности микроорганизмов, в том числе стафилококков, является индивидуальной и определяет различную активность иммунного ответа организма на них. Она связана со способностью прикрепляться к чувствительным клеткам (адгезией), размножаться на их поверхности, проникать в эти клетки или подлежащие ткани, преодолевать неспецифические и специфические факторы иммунитета, оказывать иммунодепрессивное действие. В случае акне активное взаимное влияние условно патогенной и патогенной микрофлоры, а также системы иммунитета очевидно.

Накопившиеся сведения свидетельствуют о сложности строения микробной клетки стафилококков, их антигенной мозаичности, многообразии экстрацеллюлярных биологически активных веществ, значение каждого из которых, а тем более комплекса, очень важно в понимании механизмов бактериальной сенсibilизации организма в отношении микроорганизмов, вызывающих гнойно-деструктивные заболевания кожи. Кроме того, нельзя игнорировать ведущее значение токсического фактора в патогенезе стафилококковой инфекции [3, 4, 5].

На сегодняшний день препаратами выбора при инфекциях, инфекционных осложнениях заболеваний кожи и мягких тканей являются антибиотики. Их часто назначают местно в виде монотерапии, а также в комплексе с системными антибиотиками. Успех антибактериальной терапии зависит от правильного выбора препарата, который возможен только при наличии информации о чувствительности предполагаемого возбудителя. В то же время в большинстве случаев терапию назначают эмпирически, в связи с чем необходимо располагать локальными данными об эпидемиологии антибиотикорезистентности. В последние годы отмечается рост резистентности *S. aureus* к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике. Основную проблему представляет появление метициллин-

резистентных штаммов среди возбудителей не только госпитальных, но и внебольничных инфекций [6, 12, 14].

Но если для системной терапии стафилококковых инфекций арсенал препаратов, обладающих высокой эффективностью в отношении патогенной стрепто-стафилококковой группы возбудителей, особенно *S. aureus*, относительно широк, то спектр препаратов, доступных в формах для местного применения, ограничен. Более того, к большинству таких препаратов (тетрациклины, аминогликозиды, линкозамиды) часто развивается резистентность.

Все вышеизложенное заставляет пересмотреть отношение к такому известному антимикробному препарату из группы фузиданов, как фузидиевая кислота (ФК). Преимуществами использования фузиданов при торпидных хронических формах инфекций кожи и мягких тканей, а также вторично-инфицированных дерматозах является широкий фармакологический профиль ФК, низкий уровень резистентности и отсутствие перекрестной резистентности с другими антибиотиками, а также возможность ступенчатой терапии и высокая пенетрирующая способность, что позволяет рекомендовать ФК к более широкому применению, особенно при инфекциях, вызванных *S. aureus* и коринеформными дифтероидами.

Известно, что антибактериальный эффект ФК основан на ингибировании синтеза бактериальных белков посредством взаимодействия с фактором элонгации, участвующим в процессе трансляции на рибосоме при образовании пептидной связи. Появились работы, доказывающие, что ФК обладает бактериостатической, а в очень высоких дозах и бактерицидной активностью преимущественно против грамположительных бактерий; для стафилококков, например, минимальная бактерицидная концентрация в 8–32 раза превышает минимальную подавляющую концентрацию [13]. Спектр антибактериальной активности ФК уникален, так как в пределах одного рода различные виды микроорганизмов могут обладать различной чувствительностью к препарату. Наибольшей активностью ФК обладает против *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *P. acnes*, включая метициллинустойчивые штаммы. Кроме того, ФК способна влиять на местные иммунные реакции на коже, ингибируя выделение интерлейкинов, фактора некроза опухоли. Также доказано, что ФК в клинических концентрациях является ингибитором хемотаксиса нейтрофилов и подавляет функцию Т-лимфоцитов. В зарубежной литературе приводятся данные о местном применении ФК, отмечающие высокую

проницаемость натриевой соли ФК через неповрежденную кожу [13].

Материалы и методы

В дерматологическом отделении ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» накоплен определенный опыт применения ФК в виде 2 % геля, крема и мази (в зависимости от остроты воспаления и выраженности экссудативного процесса) для наружного применения («Фузидерм»). В сравнительном клиническом аспекте оценивали эффективность применения препарата «Фузидерм» у пациентов с воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей, а также вторично-инфицированными дерматозами. Под наблюдением находились 112 больных в возрасте от 16 до 64 лет (68 женщин и 44 мужчин), из них с угревой болезнью — 48, с импетиго — 14 больных, с лимфомой кожи — 1, с атопическим дерматитом, с осложненной вторичной инфекцией — 15, с эпидермодермитом — 2, с трофическими язвами нижних конечностей — 6, с рожистым воспалением — 4, со стрептодермией — 16, с осложненным пиодермией микозом стоп — 6 (таблица).

В процессе наблюдения больные всесторонне обследованы, также были исключены сопутствующие заболевания бактериальной природы.

В динамике лечения всем пациентам выполнены клинические и биохимические исследования крови и мочи. У больных угревой болезнью проведено микробиологическое исследование качественных и количественных показателей микробной обсемененности в очагах дерматоза.

Материал из воспаленных элементов отбирали бактериологической петлей. Для исследования на аэробную и на факультативно-анаэробную флору материал засеивали в 1 мл сахарного бульона, откуда делали высеив на 5 % кровяной агар методом истощающего посева по Голду. Количество выросших бактерий выражали в колониеобразующих единицах (КОЕ) на 1 мл. Микроорганизмы идентифицировали традиционными методами на основании их морфологических, тинкториальных и биохимических свойств [11, 16]. Также проводили исследование на *P. acnes* [16]. Контрольное исследование микробиоценоза кожи у больных угревой болезнью выполняли через 10 дней после окончания наружного лечения.

«Фузидерм» больными наносили на очаги поражения в пределах здоровой ткани 3 раза в сутки тонким слоем в течение 14 дней.

Результаты и обсуждение

В материале из закрытых воспаленных фолликулов пораженной кожи у больных угревой болезнью выявлен умеренный рост бактерий и обсемененность исследуемого материала из пустул колебалась от 10² до 5·10⁶ КОЕ/мл. Средние количественные показатели микробной обсемененности воспалительного материала из пораженной кожи колебались в пределах 3,5·10⁵–8,6·10⁵ КОЕ/мл (рисунок).

При исследованиях культуральных и популяционных особенностей микробиоценоза пораженной кожи у 30 (62,5 %) пациентов с угревой

Таблица. Распределение больных по нозологическим формам и возрасту

Нозологическая форма	15–25 лет		26–35 лет		36–45 лет		Старше 45 лет		Всего
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	
Угревая болезнь	12	24	5	7	—	—	—	—	48
Импетиго	2	3	1	4	1	1	—	2	14
Лимфома кожи	—	—	—	—	—	—	1	—	1
Атопический дерматит, осложненный вторичной инфекцией	6	4	2	3	—	—	—	—	15
Трофические язвы	—	—	—	—	1	2	1	2	6
Рожистое воспаление	—	—	—	—	—	2	1	1	4
Стрептодермия	5	6	—	2	1	1	1	—	16
Микоз стоп, осложненный пиодермией	—	—	—	1	2	1	1	1	6
Эпидермодермит	—	—	—	—	—	—	1	1	2
Всего	25	37	8	17	5	7	6	7	112

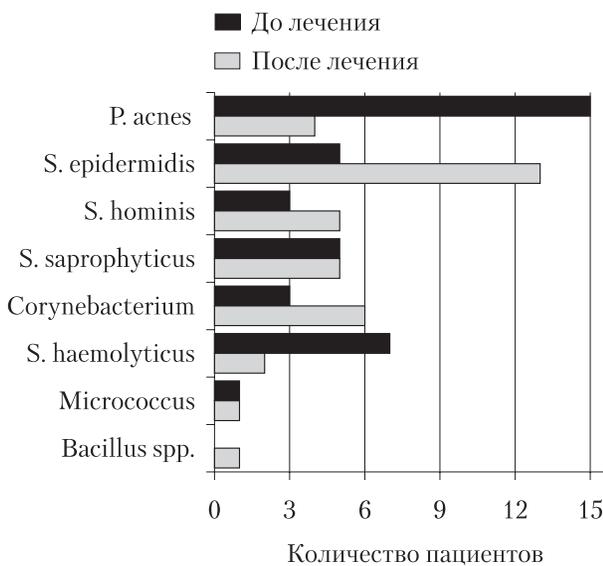


Рисунок. Микробиоценоз кожи у больных угревой болезнью до и после лечения

болезнью из 48 человек группы в патологическом материале пустул в виде монокультур было выделено 44 штамма микробов, где чаще встречались *S. epidermidis* — 13 штаммов, *P. acnes* — 9 штаммов и *C. minutissimum* — 4 штамма. Реже высеивались *S. haemolyticus* и *S. aureus* по 4 (9,0 %) штамма соответственно. *S. hominis*, *S. saprophyticus*, а также непатогенные транзиторные микробы выделялись в единичных штаммах.

У остальных 18 (37,5 %) из 48 больных было высеяно 54 штамма бактерий в смешанных культурах. Причем у 13 из 18 больных выделялись ассоциации *P. acnes* с одним или несколькими видами других микробов, из которых по количеству штаммов лидировали *S. haemolyticus* и *S. saprophyticus* (4 и 3 штамма соответственно). Меньший удельный вес принадлежал *S. aureus*, *S. hominis* и *S. epidermidis*, встречавшихся по 2 штамма. Другие ассоциации микробной флоры, зарегистрированные у 2 из 5 человек были представлены грамположительными микрококками и другими микроорганизмами, выделенными в единичных штаммах.

У пациентов с угревой болезнью положительная динамика в ходе лечения была отмечена на 5–6-й день в виде уменьшения гиперемии, разрешения части пустул, уплощения папул. К 10–12-му дню отмечено полное разрешение пустул, уплощение папул, уменьшение инфильтрации, гиперемии. К 14-му дню лечения у больных регистрировались вторичная пигментация, остаточная инфильтрация после разрешения конглобатов, папулы в стадии разрешения, единичные корочки.

После лечения у больных угревой болезнью уменьшилась высеваемость микроорганизмов в монокультурах. Среди микроорганизмов, выделенных в монокультурах от 11 (23 %) больных, превосходство принадлежало *S. epidermidis* — 7 человек, *S. hominis* и *S. saprophyticus* выделены у 2 человек соответственно. У 37 (77 %) пациентов высевались ассоциации микробов. Большая часть из них была представлена сочетанием стафилококков и коринебактерий в количествах, незначительно превышающих 10^4 КОЕ/мл. Остальная часть ассоциаций состояла из различных видов коагулазонегативных стафилококков.

У больных импетиго, атопическим дерматитом вторичного инфицирования, микозом стоп положительная динамика отмечена на 2–3-й день лечения в виде уменьшения экссудации, гиперемии, гнойного отделяемого. На 6–7-й день места отмечено отхождение серозно-гнойных корочек, уменьшилась гиперемия, разрешился отек. К 10–12-му дню в очагах поражения наблюдались остаточные явления пиококкового процесса в виде незначительной гиперемии, шелушения. К 14-му дню лечения отмечены очаги остаточной гиперемии на месте разрешения воспаления.

Лечение стрептодермии, эпидермодермита, рожистого воспаления сопровождалось более медленной динамикой разрешения дерматоза. Явления отека, гиперемии, инфильтрации уменьшились на 6–7-й день терапии. К 12–14-му дню в очагах поражения отмечалась инфильтрация, умеренная гиперемия, незначительное шелушение.

При трофических язвах, осложненных вторичной инфекцией, гнойное отделяемое из очага прекратилось на 6–7-й день лечения. К 10-му дню разрешился перифокальный отек, уменьшилась гиперемия, дно язвы заполнилось свежими грануляциями. К 14-му дню наблюдались остаточные явления после разрешения острых признаков воспаления в виде вторичной пигментации, застойной синюшности вокруг трофической язвы, дно язвы освободилось от отделяемого.

Мы видим, что в случае угревой болезни до лечения нарушение микробиоценоза было ярко выраженным, в монокультурах и ассоциациях встречалась транзиторная микробная флора, большой удельный вес принадлежал патогенной флоре, особенно *S. aureus* и *S. haemolyticus* в количестве, превышающем 10^4 КОЕ/мл. Также среди высеваемых микроорганизмов большой удельный вес имели дифтероиды. Это подтверждает значительное снижение местной защиты пораженной кожи, что обуславливает быстрое инфицирование патогенными микроорганизмами кожи в очагах поражения. В динамике лечения наб-

людается изменение микробного пейзажа пораженной кожи. В популяционном составе флоры исчезли патогенные бактерии, изменилось соотношение условно патогенных микробов: снизились показатели обсемененности *P. acnes*, также увеличился удельный вес *S. saprophyticus*, *S. epidermidis* за счет уменьшения процентного содержания *S. haemolyticus* (см. рисунок).

Необходимо отметить, что, несмотря на комплексное лечение, полной нормализации микробиоценоза пораженной кожи за 14 дней не произошло. Это можно объяснить тем, что после лечения на коже не успела накопиться в достаточном количестве «нормальная» сапрофитная микрофлора. Этот факт обуславливает необходимость дальнейшего наблюдения за больными и использование наружной терапии еще некоторое время после полного разрешения воспалительных элементов с целью закрепления клинического и микробиологического эффектов, что в дальнейшем позволит избежать рецидивов.

При наружном лечении гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей, в частности эпидермодермита, рожистого воспаления, резистентность к их лечению можно объяснить многогранностью патогенеза, важного патогенетического значения нарушения нейрциркуляторного аппарата области поражения. Поэтому наружное лечение в данном случае должно быть дополнением системной сосудистой, антибактериальной терапии.

Все больные хорошо переносили лечение, случаев отсутствия положительного эффекта, ухудшения общего состояния, побочных явлений обнаружено не было.

Следует отметить, что наличие препаратов в форме геля позволяет успешно проводить антибактериальную терапию даже в остром периоде заболевания при выраженных экссудативных явлениях, так как эта лекарственная форма обладает выраженным антиэкссудативным эффектом.

Таким образом, своевременная терапия в случае первичных инфекций кожи и вторично инфицированных дерматозов демонстрирует высокую эффективность, безопасность, широкий фармакологический спектр назначенного наружного препарата («Фузидерм»).

Выводы

Полученный опыт говорит о том, что в настоящее время открываются перспективы к расширению применения ФК в клинической практике дерматолога.

Препарат «Фузидерм» 2 % эффективен в лечении стафилококковых инфекций кожи и мягких тканей, а также может применяться в качестве антибактериального препарата при ряде воспалительных заболеваний кожи нестафилококкового генеза.

«Фузидерм» хорошо переносят больные, препарат имеет низкий уровень резистентности и аллергических реакций.

Наличие препарата в форме геля, крема и мази позволяет последовательно воздействовать на разные этапы воспалительного процесса, что повышает эффективность лечения.

Исходя из вышеизложенного, есть основания включить «Фузидерм» в один ряд с современными эффективными антибактериальными препаратами и рекомендовать к более широкому использованию.

Список литературы

1. Багмет А.Н., Шаповалова О.В. Коррекция нарушений микробиоценоза кожи при легкой форме угревой болезни // Дерматол. та венерол.— 2003.— № 1 (19).— С. 44–46.
2. Белькова Ю.А. Фузидовая кислота в современной клинической практике // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер.— 2001.— Т. 3, № 4.— С. 324–338.
3. Иванов А.А. Микроэкология кожи человека и ее взаимосвязь с иммунным статусом организма // Мат. науч.-практ. конф. «Микрофлора кожи человека — клинико-диагностическое значение».— М., 1989.— С. 3–11.
4. Клемпарская Н.Н. Изменение микрофлоры кожи при действии на организм экзогенных и эндогенных факторов // Мат. науч.-практ. конф. «Микрофлора кожи человека — клинико-диагностическое значение».— М., 1989.— С. 12–23.
5. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А., Багмет А.Н., Шаповалова О.В. Микробиоценоз кожи у больных угревой болезнью и пути его коррекции // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 1 (8).— С. 43–47.
6. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.— М.: Медицина, 1987.— 368 с.
7. Нобл У.К. Микробиология кожи человека.— М.: Медицина, 1986.— 496 с.
8. Новиков Д.К. Медицинская иммунология.— Минск-Витебск, 1999.— 265 с.
9. Новиков Д.К. Противобактериальный иммунитет // Иммунопатол., алергол., инфектол.— 2002.— № 2.— С. 7–18.
10. Новиков Д.К., Новикова В.И., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Вторичные иммунодефицитные болезни // Иммунопатол., алергол., инфектол.— 2003.— № 2.— С. 8–27.
11. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммунный статус, принципы оценки и коррекции иммунных нарушений.— К.: Здоров'я, 1995.— 211 с.

12. Проценко Т.В. Угревая болезнь (лекция для врачей).— К., 2001.— 15 с.
13. Резник И.Б. Иммунодефицитные состояния генетической природы: новый взгляд на проблему // Рос. мед. журн.— 1998.— Т. 6, № 9.— С. 24—25.
14. Фельдман Ю.М., Миханева Л.Г., Шапиро А.В., Кузьменко В.Д. Количественное определение бактерий в клинических материалах // Лабор. дело.— 1984.— № 10.— С. 616—619.
15. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология.— М.: Медицина, 2000.— 259 с.
16. Perry M.J., Hendricks-Grittins A., Stacey L.M. et al. Fusidan antibiotics produced by dermatophytes // J. Antibiot. (Tokyo).— 1983.— Vol. 36.— P. 1659—1663.

Я.Ф. Кутасевич, Г.М. Огурцова, І.А. Маштакова

Зовнішнє лікування інфекційних запальних захворювань шкіри

У статті представлено результати досліджень клінічної ефективності зовнішнього препарату, що містить фузидієву кислоту («Фузидерм»), у лікуванні запальних захворювань шкіри і м'яких тканин, а також дерматозів вторинного інфікування. На підставі результатів мікробіологічного дослідження зроблено висновки про високу ефективність, безпечність, широкий фармакологічний спектр «Фузидерму».

Ya.F. Kutasevich, A.N. Ogurtsova, I.A. Mashtakova

External treatment of infectious inflammatory diseases of the skin

Results of researches of the clinical efficacy of the external medicine containing fusidic acid (*Fusiderm*), in the treatment of inflammatory diseases of a skin and soft tissues, and secondary skin infection are presented in the article. On the ground of results of microbiological research was concluded that *Fusiderm* is a safety medicine with a high efficacy and wide pharmacological spectrum. □



Л.Д. Калюжная¹, А.В. Горбенко²

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

²ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»,
Киев

Ретапамулин — первый представитель отдельного класса топических антибиотиков: возможности и перспективы в дерматологии

Ключевые слова

Топические антибиотики, ретапамулин, плевромулины, «Альгарго™», импетиго.

Топические антибиотики — один из наиболее востребованных сегодня классов лекарственных средств, которые применяются в дерматологии для лечения первичных и вторичных микробных поражений кожи. Они обеспечивают бактерицидное, бактериостатическое или сочетанное действие в отношении наиболее распространенных патогенов кожи человека, среди которых лидирующие позиции занимает золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*). Высокая распространенность и контагиозность, особая актуальность в детских популяциях, а также явления коморбидности и роста патогенного потенциала возбудителей делают микробные инфекции кожи, ассоциированные со *Staphylococcus aureus*, ключевой проблемой современной дерматологии и хирургии. Все это требует поиска наиболее оптимальных схем антибиотикотерапии.

В то же время применение топических и системных антибиотиков сопряжено с явлением возрастающей на глобальном и региональном уровнях микробной резистентности. На сателлитном симпозиуме компании Stiefel, проходившего в рамках XXII Мирового конгресса по дерматологии в г. Сеуле (Республика Корея) с 24 по 29 мая 2011 года и посвященного поиску эффективных мер снижения микробной резистентности в дерматологии, была определена актуальность поиска новых топических антибиотиков в дерматологии в связи с такими явлениями и тенденциями:

1. Рост общей резистентности микроорганизмов в отношении наиболее распространенных антибактериальных средств.

2. Явление полирезистентности — одновременной нечувствительности микроорганизмов к двум и более антибактериальным средствам.

3. Явление перекрестной резистентности — нечувствительности к нескольким группам антибактериальных средств, которые характеризуются определенной схожестью структуры, механизмов действия и других свойств.

4. Побочные явления: раздражение, сенсibilизация и другие.

5. Дисбиоз кожи и суперинфекция от длительного или неправильного применения антибактериальных средств.

6. Аспекты использования и патогенетическая обоснованность фиксированных комбинаций топических глюкокортикостероидов с топическими антибиотиками.

7. Разработка новых фиксированных комбинаций топических лекарственных средств (с ретиноидами, антисептиками, кератолитиками и другими компонентами).

В связи с изложенным выше все большего внимания заслуживают вновь разработанные и первично апробированные топические антимикробные средства. Группы этих средств отличаются по механизму действия, но следует отметить, что большинство топических антибиотиков характеризуются влиянием на белковый синтез в микробных клетках, что обуславливает прежде всего бактериостатический эффект. Ингибирование белкового синтеза осуществляется путем необратимого связывания с 30S- или 50S-субъединицами рибосом, участками тРНК, а также с ключевыми ферментами — пептидил-

трансферазой, аминокил-тРНК-синтетазой и транслоказой (фактором элонгации), ответственными за перенос аминокислот и формирование новой полипептидной цепочки. В таблице представлен перечень антибиотиков — ингибиторов синтеза микробного белка, которые действуют на различные участки рибосом, тРНК или ферменты, отвечающие за процессы транскрипции и трансляции.

Наиболее перспективной группой антибиотиков является группа, действующая на 50S-субъединицу рибосом, а точнее, на один или несколько критических участков, от которых зависит трансляция. Необратимость связывания с этими участками, а также одновременное связывание с несколькими участками увеличивают надежность антимикробной терапии.

Очевидно, что развитие резистентности у микроорганизмов, которое можно наблюдать последние 20—30 лет, характеризуется формированием защитных механизмов в бактериальных клетках, способных восстанавливать нарушенные процессы синтеза белка, что можно отметить в отношении макролидов, тетрациклинов, линкозамидов и амфениколов. Например, к этим средствам, традиционно применяемым в качестве монотерапии для лечения акне и акнеформных дерматозов, резистентность ключевого патогена — *Propionibacterium acnes* за период 1976—1996 гг. возросла с 0 до 62 %, а в 18 % случаев имела место полирезистентность [2]. Некоторые авторы сообщают о еще более высоких уровнях микробной резистентности к традиционно применяемым в дерматологии топическим антибиотикам [7]. В связи с этим клинические рекоменда-

ции последних лет не предусматривают монотерапию при акне такими топическими антибиотиками, как эритромицин, клиндамицин и тетрациклин. Указанное выше в полной степени можно отнести и к пиодермиям, ассоциированным со стафило- и стрептококковой флорой и ее ассоциациями — различным видам импетиго, эктима, фолликулитам, вторично инфицированным дерматозам и травматическим повреждениям.

Принципиально новые классы топических антибиотиков, например, оксазолидиноны и плевомулины, характеризуются многоуровневым механизмом влияния на процессы синтеза белка в микробных клетках. Также остаются актуальными антибиотики с минимальным уровнем приобретенной за последние 10 лет резистентности и «мишеневыми» механизмами угнетения синтеза белка, к которым относятся мупиноцин и фузидиевая кислота [3, 8, 9].

Ретапамулин — первый представитель отдельной группы плевомулинов, представляет собой синтетическое производное плевомутилина — продукта ферментации грибка *Clitopilus passeckerianus*. Фармакологическое действие ретапамулина опосредуется через одновременное блокирование трех участков на 50S-субъединице рибосом бактериальных клеток: P-участка, L3-участка и пептидилтрансферазного центра (рисунок).

Такой механизм увеличивает надежность антимикробного эффекта и уменьшает вероятность развития резистентности, которая обусловлена выработкой микроорганизмами специальных механизмов генетической и метаболической компенсации в отношении определенных

Таблица. Антибиотики — ингибиторы синтеза микробного белка* (классы АТС: J01A, J01B, J01F, J01G, QJ01XQ)**

Точка приложения	Классы антибиотиков и механизм действия	Типичные представители
30S-субъединица	Аминогликозиды (торможение инициации трансляции на рибосоме)	Гентамицин, стрептомицин, канамицин, спектиномицин, неомицин
	Тетрациклины (связывание с тРНК)	Тетрациклин, доксициклин, миноциклин, лимециклин,
50S-субъединица рибосомы	Оксазолидиноны (торможение инициации трансляции на рибосоме)	Линезолид, эперезолид, радезолид
	Амфениколы (блокирование пептидил-трансферазы)	Хлорамфеникол (синонимы: левомецетин, синтомицин)
	Плевомулины (блокирование двух участков на 50S + пептидил-трансферазы)	Ретапамулин
	Макролиды (остановка переноса аминокислот, транслокации)	Эритромицин, рокситромицин, азитромицин, кларитромицин
	Линкозамиды (то же)	Клиндамицин, линкомицин
	Мупиноцин (блокирование изолейцин-тРНК-синтазы)	Мупиноцин
EF-G (транслоказа)	Фузидиевая кислота	Фузидиевая кислота

Примечание. * Представлены классы антибиотиков, применяемых местно.

** Адаптация: Physicians' Desk Reference (ISBN 1—56363—660—3) (62 ed.).— 2007.— P. 1318—1320.

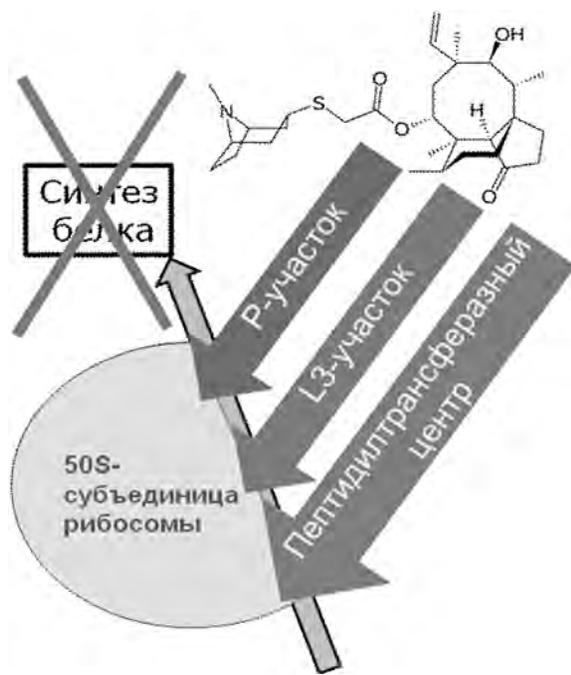


Рисунок. Ретапамулин и механизм его антимикробного действия

механизмов угнетения их жизнедеятельности. Возможным механизмом развития резистентности к ретапамулину является мутация, обуславливающая конформационные изменения рибосомального белка L3. Опосредованно на чувствительность стафилококков к группе плевромулинов влияет активизация микробного фермента Cfrг-РНК-метилтрансферазы, обеспечивающая перекрестную резистентность к хлорамфениколу, линкозамидам и стрептограмину А [1, 14]. В целом ожидаемый уровень исходной резистентности микроорганизмов к группе плевромулинов, и в частности к ретапамулину, является очень низким [1, 9, 12].

Сегодня прикладное значение имеет действие ретапамулина только в отношении *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, что подтверждено результатами клинических исследований, которые будут рассмотрены ниже [4, 5, 9, 11]. В отношении других микроорганизмов, а именно: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci viridans*, *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* и *Porphyromonas*, изучено только действие ретапамулина в экспериментах *in vitro*, что имеет исключительно микробиологическое, но не клиническое значение [1, 8, 12].

Минимальная подавляющая концентрация ретапамулина (при которой угнетается рост 90 % колониеобразующих единиц — МПК₉₀) в отношении *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyo-*

genes составляет 2 мкг/мл. Указанное значение МПК₉₀ относится ко всем штаммам, поскольку значительно превосходит диапазон значений МПК₉₀, полученных *in vitro* для различных штаммов *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* (0,016–0,25 мкг/мл) [1, 6, 10, 12, 13].

Ретапамулин демонстрирует крайне низкий потенциал развития микробной резистентности *in vitro*. В исследовании К. Kosowska-Shick и соавт. (2006) ретапамулин в сравнении с другими антибиотиками (цефалексин, эритромицин, линезолид, ванкомицин и другие) продемонстрировал наименьшие значения МПК₉₀, а также отсутствующую или минимальную динамику в изменении МПК₉₀ в ходе многочисленных пассажей различных штаммов *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* [6]. В клиническом исследовании, проведенном А. Огане и соавт. (2007), была проанализирована микробиологическая эффективность ретапамулина и натрия фузидата в отношении изолятов *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, выделенных с пораженных участков кожи пациентов, страдающих импетиго. Было также проведено бактериологическое исследование с определением уровней резистентности к мупироцину, метициллину и фузидиевой кислоте. Обращает на себя внимание то, что в пяти группах изолятов *Staphylococcus aureus* (чувствительных к метициллину, чувствительных и резистентных к мупироцину, фузидиевой кислоте) и в первой группе *Streptococcus pyogenes* ретапамулин как новейший топический антибиотик демонстрировал более высокую микробиологическую эффективность в сравнении с натрия фузидатом. Ретапамулин был эффективен в отношении 100 % изолятов золотистого стафилококка, которые были резистентны к другим исследуемым антибиотикам [9]. В других исследованиях микробиологическая эффективность ретапамулина при инфекциях, вызванных метициллинрезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA), была ниже по сравнению с инфекциями, вызванными метициллинчувствительными *Staphylococcus aureus* (MSSA) [1, 6, 12]. В связи с этим ретапамулин не рекомендуется назначать в случаях, когда достоверно подтверждена связь инфекции кожи с MRSA.

Следует также обратить внимание на процесс перехода бактериостатического эффекта в бактерицидный, что является характерным для некоторых топических антибиотиков при аппликациях на кожу. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) ретапамулина по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* превосходит МПК₉₀ в 512–1024 раза и находится в диапазоне 1–2 мг/мл [1]. При аппликации

на кожу 1 % мази ретапамулина создается концентрация 10 мг/мл, что обеспечивает стойкий бактерицидный эффект (5–10 МБК).

Определенная вариабельность фармакологического эффекта ретапамулина в отношении патогенных микроорганизмов, а именно: наличие бактерицидного или бактериостатического эффектов, можно объяснить исключительно культуральными свойствами микроорганизмов. При воздействии минимальной подавляющей концентрации ретапамулина (1 МПК₉₀) на микробную культуру *in vitro* приостанавливается рост и размножение бактерий. Изначально это происходит в краевых зонах культуры, что можно видеть при использовании диффузионного и некоторых других методов бактериологических исследований [3, 10, 12, 13]. Через некоторое время такой процесс распространяется на всю колонию, что в целом и обуславливает ее гибель. Это процесс постепенный, поскольку в колонии неповрежденные микробные клетки могут временно поддерживать жизнедеятельность поврежденных клеток по принципу синцития. При концентрации ретапамулина, в 5000 раз превышающей МПК₉₀, то есть 10 мг/мл, процессы торможения жизнедеятельности микробных клеток наступают мгновенно, и колония быстро погибает. Таким образом, наблюдается бактерицидный эффект, который характеризуется тенденцией нарастания при высокой плотности колоний на среде.

Клинические исследования по ретапамулину проведены относительно недавно. Несколько исследований посвящены сопоставлению клинической эффективности топического ретапамулина и системного цефалексина при импетиго, вторично инфицированных травматических повреждениях кожи и вторично инфицированных дерматозах. Клиническая эффективность аппликаций 1 % мази ретапамулина в этих исследованиях составила 85–95 % случаев [4, 5, 9, 11].

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом (10 стран, 181 центр) исследовании был проведен сравнительный анализ эффективности топического ретапамулина и системного цефалексина при вторично инфицированных травматических повреждениях кожи у детей с 9 месяцев и взрослых. Терапия в обоих случаях носила эмпирический характер, поскольку бактериологического исследования раневого отделяемого не проводили, а лечение назначали на основании клинического диагноза. Мазь ретапамулина наносили на пораженные участки кожи 2 раза в сутки на протяжении 5 дней, в то время как цефалексин в дозе 500 мг больные принимали перорально 2 раза в сутки на протяжении

10 дней. В обеих группах наблюдалась сходная клиническая эффективность — 89,5 % при аппликациях ретапамулина и 91,9 % — при приеме цефалексина, разница была недостоверной. Авторы отметили более короткий курс терапии топическим антибиотиком при достижении сопоставимого с системным антибиотиком результата, что характеризует более высокий показатель комплаенса топической терапии. Побочные эффекты, связанные с лечением, наблюдались в 5,3 % случаев в группе ретапамулина и в 7,7 % — в группе цефалексина. Наиболее значимым побочным эффектом ретапамулина было раздражение в месте нанесения (1,3 % случаев). Таким образом, на основании результатов исследования можно сделать вывод, что ретапамулин можно рассматривать как высокоэффективное средство при вторично инфицированных травматических повреждениях кожи с хорошими параметрами безопасности и удобным режимом дозирования [4].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом (4 страны, 17 центров) исследовании (S. Koning и соавт., 2008) была исследована эффективность мази ретапамулина при импетиго (первичное бактериальное поражение кожи). В исследовании приняли участие дети, начиная с 9 месяцев, и взрослые. В сравнении с группой плацебо в группе ретапамулина наблюдалась достоверно более высокая клиническая эффективность (85,6 по сравнению с 52,1 % в группе плацебо). Авторы отметили перспективность нового топического антибиотика в лечении импетиго [5].

В другом рандомизированном, слепом со стороны исследователя, многоцентровом исследовании был проведен клинический анализ эффективности 1 % мази ретапамулина и 2 % мази натрия фузидата (соль фузидиевой кислоты) при импетиго у детей с 9 месяцев и взрослых. В исследовании приняли участие 519 пациентов (345 — группа ретапамулина и 172 — группа натрия фузидата). Мазь ретапамулина больные применяли на протяжении 5 дней 2 раза в сутки, а мазь натрия фузидата — 7 дней 3 раза в сутки. Отмечена сопоставимая клиническая эффективность аппликаций ретапамулина и натрия фузидата: 99,1 и 94 % пациентов соответственно завершили курс топической терапии с отличными клиническими результатами в виде излечения, разница была достоверной. В то же время при перерасчете на общее количество рандомизированных пациентов (то есть всех, кто получал топическую терапию с разными результатами лечения, эффективность составила 94,8 и 90,1 % соответственно, а разница была недостоверной. В целом, исходя из полученных результатов, мазь ре-

тапамулина можно рассматривать как альтернативу мази натрия фузидата при импетиго у взрослых и детей [9].

Сегодня в Украине и ряде других государств компания «ГлаксоСмитКляйн» представляет лекарственный препарат «Альтарго™», выпускаемый в виде 1 % мази ретапамулина (1 г мази содержит 10 мг ретапамулина), который показан для местного лечения бактериальных инфекций кожи и подкожных тканей, а именно импетиго и инфицированных травматических повреждений (небольших ран, абразивных или зашитых ран). Повышенная чувствительность к ретапамулину или любому другому компоненту препарата является противопоказанием к его применению.

Рассмотрим категории пациентов и клинические ситуации, когда показаны аппликации мази «Альтарго™». Это пациенты с небуллезными и буллезными формами импетиго, в более чем 90 % случаев вызываемые золотистым стафилококком и пиогенным стрептококком. Также это пациенты с вторично инфицированными травматическими повреждениями кожи в виде небольших ран, ссадин и зашитых ран, с поверхности которых можно выделить указанные микроорганизмы.

Как уже отмечалось, ввиду новизны группы плевромулинов среди топических антибиотиков ретапамулин можно рассматривать как антибиотик выбора в тех ситуациях, когда существует определенная история применения других топических антибиотиков с отсутствующей или недостаточной клинической эффективностью, возникновением новых рецидивов, реинфекции или суперинфекции, а также при невозможности применения системной антибиотикотерапии. В данном случае речь идет об «Альтарго™» как о топическом антибиотике с минимальным уровнем ожидаемой микробной резистентности, поскольку рутинная практика ведения пациентов с пиодермиями, как правило, не предусматривает взятия посевов с пораженных участков кожи с последующим проведением бактериологических исследований. В иных ситуациях, когда для выяснения причин неуспешности курсов предшествующей терапии инфекционных поражений кожи производится серия посевов с идентификацией возбудителя и определением его чувствительности к антимикробным средствам, мазь «Альтарго™» может быть назначена при инфекциях, ассоциированных с метициллинчувствительными штаммами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*.

Учитывая, что категория детей в силу ряда эпидемиологических, иммунологических и ана-

томо-физиологических особенностей является особо уязвимой в аспекте заболеваемости пиодермиями, и импетиго в частности, первичный выбор топического антибиотика с высоким профилем безопасности и прогностически высокой клинической/микробиологической эффективностью, играет первостепенное значение. В качестве такого антибиотика может быть рассмотрен ретапамулин (мазь «Альтарго™»), который показан детям с импетиго и инфицированными травматическими повреждениями кожи, начиная с 9-месячного возраста.

Какие же особенности применения мази «Альтарго™» в дерматологической практике? Детям с 9 месяцев и взрослым мазь наносят на пораженные участки кожи 2 раза в сутки курсом 5 дней. Анализ эффективности терапии производится уже через 3 дня. На обработанный участок можно накладывать повязку. Следует отметить, что на данный момент нет опыта использования мази «Альтарго™» на участках импетиго и травматического повреждения площадью более 100 см². В связи с этим у детей до 18 лет площадь аппликации мази не должна превышать 2 % поверхности тела, что приблизительно соответствует площади передней или задней поверхности предплечья. Лицам пожилого возраста, пациентам с патологией печени и почек коррекция дозы не требуется. Данных о применении мази «Альтарго™» у беременных и кормящих женщин недостаточно, поэтому аппликации могут быть рекомендованы врачом при преобладании возможной пользы над возможным риском. «Альтарго™» не применяется на слизистые оболочки.

Наиболее распространенным побочным эффектом «Альтарго™» является жжение и раздражение на месте аппликаций, наблюдаемые в 1,0–1,3 % случаев. Гораздо реже наблюдаются боль, эритема, зуд и развитие контактно-аллергического дерматита.

Выводы

Ретапамулин — представитель отдельного класса топических антибиотиков (плевромулины), имеющий высокий потенциал в дерматологии для лечения импетиго и инфицированных травматических повреждений кожи.

Действие ретапамулина заключается в одновременном блокировании нескольких участков на 50S-субъединице рибосом бактериальных клеток, что увеличивает надежность антибактериального эффекта и уменьшает вероятность развития микробной резистентности.

При аппликации на кожу бактериостатический эффект ретапамулина трансформируется в

стойкий бактерицидный эффект. Микробиологическое и клиническое значение имеет действие ретапамулина в отношении метициллинчувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*.

По результатам ряда исследований, клиническая эффективность аппликаций 1 % мази ретапамулина («Альгарго™») при импетиго и инфицированных травматических повреждениях кожи находилась в пределах 85–95 % и была сопоставима с эффективностью системной антибиотикотерапии и топической терапии натрия фузидатом.

Ретапамулин (мазь «Альгарго™») — топический антибиотик с очень низким уровнем исход-

ной и прогнозируемой резистентности *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, в том числе штаммов, резистентных к другим топическим антибиотикам.

Применение ретапамулина (мази «Альгарго™») можно рассматривать как перспективную альтернативу в местной терапии импетиго и инфицированных травматических повреждений кожи у детей с 9 месяцев и взрослых — в случаях неэффективности или недостаточной эффективности предшествующего лечения, реинфекции и суперинфекции, а также бактериологически подтвержденной ассоциации с инфекцией метициллинчувствительными штаммами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*.

Статья опубликована при поддержке
ООО «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

ALTR/10/UA/12.09.2012/6570

С более подробной информацией по лекарственному препарату «Альгарго™» можно ознакомиться в инструкции для медицинского применения

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

Список литературы

1. Інструкція для медичного застосування препарату Альгарго™ / Реєстраційне посвідчення № UA/10016/01/01, Наказ МОЗ України № 202 від 12.04.2011 р.
2. Cooper A.J. Systematic review of Propionibacterium acnes resistance to systemic antibiotics // Med. J. Aust.— 1998.— Vol. 169.— P. 259–261.
3. Finlay J.E., Miller L.A., Poupard J.A. Interpretive criteria for testing susceptibility of Staphylococci to mupirocin // Antimicrob. Agents Chemother.— 1997.— Vol. 41 (5).— P. 1137–1139.
4. Free A., Roth E., Dalessandro M. et al. Retapamulin ointment twice daily for 5 Days vs oral cephalixin twice daily for 10 Days for empiric treatment of secondarily infected traumatic lesions of the skin // SKINmed.— 2006.— Vol. 5.— P. 224–232.
5. Koning S. van der Wouden J., Chosidow O. et al. Efficacy and safety of retapamulin ointment as treatment of impetigo: randomized double-blind multicentre placebo-controlled trial // Br. J. Dermatol.— 2008.— Vol. 158.— P. 1077–1082.
6. Kosowska-Shick K., Clark C., Credito K. et al. Single- and Multistep Resistance Selection Studies on the Activity of Retapamulin Compared to Other Agents against Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes // Antimicrob. Agents Chemother.— 2006.— Vol. 50 (2).— P. 765.
7. Leyden J. Antibiotic resistance in the topical treatment of acne vulgaris // Cutis.— 2004.— Vol. 73 (suppl. 6).— P. 6–10.
8. Moore T., Broskey J., Pizzollo J. et al. Post-antibiotic effects of retapamulin and mupirocin against S. aureus, S. pyogenes, S. pneumoniae and H. influenzae. Poster presented at: 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16–19, 2005.— Washington DC. Abstract 2032.
9. Oranje A., Chosidow O., Sarvajnamurthy S. et al. Topical retapamulin ointment, 1 %, versus sodium fusidate ointment, 2 %, for impetigo: A randomized, observer-blinded, noninferiority study // Dermatology.— 2007.— Vol. 215.— P. 331–340.
10. Pankuch G.A., Lin G., Hoellman D.B. et al. Activity of retapamulin against Streptococcus pyogenes and Staphylococcus aureus evaluated by agar dilution, microdilution, e-test, and disk diffusion methodologies // Antimicrob. Agents Chemother.— 2006.— Vol. 50 (5).— P. 1727–1730.
11. Parish L.C., Jorizzo J.L., Breton J.J. et al. Topical retapamulin ointment (1 %, wt/wt) twice daily for 5 days versus oral cephalixin twice daily for 10 days in the treatment of secondarily infected dermatitis: results of a randomized controlled trial // J. Am. Acad. Dermatol.— 2006.— Vol. 55.— P. 1003–1013.
12. Stevens T., Johnson B., Bouchillon S. et al. A multi-center global surveillance study of the in vitro activity of retapamulin (SB-275833), a novel topical pleuromutilin against 2950 clinical isolates of S. aureus and coagulase negative staphylococci from uncomplicated skin and skin structure infections (SSSIs). Poster presented at: 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16–19, 2005.— Washington DC. Abstract 1823.
13. Traczewski M.M., Brown S.D. Proposed MIC and disk diffusion microbiological cutoffs and spectrum of activity of retapamulin, a novel topical antimicrobial agent // Antimicrob. Agents Chemother.— 2008.— Vol. 52 (11).— P. 3863–3867.
14. Yan K., Madden L., Choudhry A.E. et al. Biochemical characterization of the interactions of the novel pleuromutilin derivative retapamulin with bacterial ribosomes // Antimicrob. Agents Chemother.— 2006.— Vol. 50 (11).— P. 3875–3881.

Л.Д. Калюжна, О.В. Горбенко

Ретапамулін — перший представник
окремого класу топічних антибіотиків:
можливості та перспективи в дерматології

У статті наведено мікробіологічні та клінічні дані щодо ретапамуліну («Альтарго™») — першого представника окремого класу топічних антибіотиків для лікування імпетиго та інфікованих травматичних ушкоджень шкіри.

L.D. Kaliuzhnaya, A.V. Gorbenko

Retapamulin — the first representative
of the separate class of topical antibiotics:
possibilities and perspectives in dermatology

The microbiology and clinical data on retapamulin (*Altargo™*) as a first representative of the separate class of topical antibiotics for management of impetigo and secondary infected traumatic lesions have been presented in the article. □



Г.Б. Костинский¹,
А.А. Кубанов², Ф.И. Петровский²

¹Международная академия экологии и медицины,
Киев

²Центральный научно-исследовательский
кожно-венерологический институт Росмедтехнологий,
Москва

Лечение легкого и среднетяжелого папулезно-бляшечного псориаза активированным пиритионом цинка («Скин-кап») и качество жизни пациентов

Ключевые слова

Псориаз, «Скин-кап», качество жизни.

Псориаз — хроническое заболевание кожи, распространенное примерно в 2 % популяции [5] независимо от возраста [4]. Псориаз существенно снижает качество жизни, формируя у больных чувство неполноценности, а в ряде случаев приводит к депрессиям и суицидальным идеям [4, 6]. На сегодняшний день подавляющее большинство пациентов (78 %) не удовлетворены лечением [3], что связано с высокой стоимостью и плохой переносимостью, а малоэффективные подходы не приносят желаемого облегчения. Поэтому поиск новых вариантов наружной терапии псориаза является актуальной задачей. В последние годы для местного лечения псориаза был предложен препарат «Скин-кап» (активированный пиритион цинка), отличающийся хорошим профилем безопасности и широким спектром фармакодинамических эффектов [1].

Цель исследования — оценить влияние препарата «Скин-кап» на качество жизни пациентов с легким и среднетяжелым папулезно-бляшечным псориазом и их удовлетворенность лечением.

Материалы и методы

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании участвовали десять центров. Исследование состояло из трех периодов. Первый — двойной слепой период (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах продолжительностью 3 недели) — группа активной терапии («Скин-кап», аэрозоль, 2 раза в сутки (21 ± 3) дня;

плацебоконтроль (основа «Скин-кап», аэрозоль, 2 раза в сутки в течение (21 ± 3) дня (далее по тексту — группа плацебо). Пациенты рандомизировались в двойной слепой период исследования в группы плацебо и активной терапии в соотношении 1 : 2.

Второй (открытый) период — открытое исследование в параллельных группах продолжительностью 2 недели; в течение открытого периода пациенты обеих групп получали «Скин-кап», аэрозоль, 2 раза в сутки (14 ± 2) дня.

Третий период — период последующего наблюдения продолжительностью 1 неделя, в течение которого пациенты получали терапию по назначению врача.

Вводный период и период скрининга не были предусмотрены.

Во время визита 2 (через 1 неделю от начала двойного слепого периода) врач оценивал течение псориаза и при его ухудшении и отсутствии положительной динамики после первого визита рекомендовал топический кортикостероид мометазон; при улучшении — ставил пациента в известность о возможности использования топического кортикостероида мометазона в случае возможного ухудшения состояния.

В исследовании были рандомизированы 60 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с диагнозом легкого и среднетяжелого течения папулезно-бляшечного псориаза со значениями индекса PGA (общей оценки врача) 2–3 балла и индекса PASI (индекса распространенности и тяжести

псориаза) < 10 баллов, площадью поражения < 10 % поверхности тела. До рандомизации, а также в течение двойного слепого периода пациенты не применяли топических кортикостероидов (за исключением мометазона между визитами 2 и 3), системные кортикостероиды, препараты дегтя, лечебные шампуни, включая шампуни от перхоти, препараты салициловой кислоты, иммуносупрессанты, ПУВА-терапию.

В исследование не включали больных с псориазическим артритом, псориазом ладоней, стоп, ногтей, пустулезным псориазом.

В работе представлены результаты оценки качества жизни и удовлетворенности получаемым лечением. Также использовались данные работы по вопроснику DLQI (индекса качества жизни дерматологического пациента): «Симптомы и ощущения», «Повседневная активность», «Состояние кожи», «Работа и школа», «Личные взаимосвязи» и «Терапия», отражающие влияние заболевания на соответствующие составляющие качества жизни [6].

Статистическая обработка проводилась при помощи программ Statistica. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных частот. В клинической характеристике пациентов количественные данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения, при сравнении средних — в виде среднего арифметического и 95 % доверительного интервала. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 60 пациентов с легким и среднетяжелым папулезно-бляшечным псориазом 40 были включены в группу препарата «Скин-кап» и 20 — в группу плацебо. В начале исследования пациенты обеих групп имели схожую клиническую характеристику без достоверных различий в каком-либо из изучаемых показателей.

Через три недели (период двойного слепого исследования) в группе пациентов, получавших «Скин-кап», индекс DLQI снизился на 43 %, а у использовавших плацебо — на 29 %; абсолютные значения составили 5,63 (95 % ДИ 4,029–7,221) и 7,95 балла (95 % ДИ 5,690–10,210) соответственно ($p = 0,048$). Очень важно отметить, что уже к третьему визиту более половины пациентов в группе терапии препаратом «Скин-кап» имели улучшение индекса DLQI до 5 баллов и менее (незначительное влияние на жизнь пациентов); к концу исследования таких больных было 80 %. Также оказалось, что терапия препаратом «Скин-кап» в течение 5 недель сопровождалась дальнейшим улучшением отдельных пока-

зателей качества жизни; наибольшие изменения отмечались в разделах «состояние кожи», «работа и школа», «личные взаимосвязи», значения которых снизились до 10 % и менее, что свидетельствует о практически полном отсутствии влияния заболевания на эти параметры, характеризующие качество жизни.

Большинство пациентов по окончании открытого периода исследования позитивно отнеслись к препарату (95 % больных препарат «очень нравится» или «нравится»), указали на простоту его применения (98 %). Особо следует отметить, что 78 % больных лечение псориаза препаратом «Скин-кап» показалось проще и лучше (или «значительно проще и лучше») в сравнении с другими препаратами, которые они использовали до участия в исследовании.

В исследовании в рамках двойного слепого периода было показано положительное влияние терапии активированным пириционом цинка («Скин-кап») на качество жизни и удовлетворенность используемым средством при легком — среднетяжелом папулезно-бляшечном псориазе. «Скин-кап» значительно снижает влияние заболевания на такие важные параметры, как «состояние кожи», «работа и школа», «личные взаимосвязи». Хотя качество жизни обычно расценивается как своеобразный показатель эффективности, его улучшение при псориазе следует рассматривать как одну из основных целей терапии [6]. В исследовании было установлено, что препарат «Скин-кап» значительно превосходит плацебо по влиянию на качество жизни. К окончанию исследования снижение показателя DLQI до 5 баллов и менее, что свидетельствует о нормальном или близком к нормальному качестве жизни, было зарегистрировано у 80 % пациентов. Таким образом, у большинства больных через 5 нед терапии симптомы заболевания были минимальными. К окончанию двойного слепого периода исследования среди пациентов, получавших активный препарат, значительно больше имели снижение индекса PGA до 0 или 1 балла (значения «чисто» или «почти чисто») и индекса PASI на 50 % и более. Рассматривая результаты исследования, стоит учитывать, что 30 % пациентов в группе плацебо в течение двойного слепого периода использовали мометазон (по сравнению с 5 % в группе терапии препаратом «Скин-кап»).

Анализ динамики отдельных параметров вопросника DLQI также свидетельствует о том, что «Скин-кап» эффективно воздействует на наиболее важные его составляющие, связанные с влиянием заболевания на отношения с друзьями и родственниками, сексуальную активность, а также профессиональную деятельность и учебу.

Известно, что лишь незначительное количество больных псориазом удовлетворены терапией, которую они получают [3]. Причин для этого достаточно много; среди наиболее актуальных — стероидофобия и относительно небольшая эффективность нестероидных препаратов для наружного применения. Вместе с тем терапия, отвечающая ожиданиям больных (безопасная и эффективная), может значительно улучшить соблюдение пациентом врачебных рекомендаций, а также будет способствовать установлению партнерских взаимоотношений и сотрудничества между доктором и пациентом, а это является обязательным условием успешного лечения всех хронических заболеваний. Как было показано в проведенном исследовании, по завершении лечебного периода подавляющее большинство пациентов были удовлетворены терапией и охарактеризовали свое отношение к препарату «Скин-кап» как «очень нравится» или «нравится». Это очень важные особенности активированного пи-

ритиона цинка, определяющиеся не только эффективностью препарата, но также простотой его применения и отсутствием во многом оправданного беспокойства, связанного с побочными эффектами топических кортикостероидов.

Значительным преимуществом препарата «Скин-кап» является очень хороший профиль безопасности [1]. Отличная переносимость препарата подтверждена и в настоящем исследовании.

Выводы

Таким образом, применение активированного пиритиона цинка при легком — среднетяжелом течении папулезно-бляшечного псориаза, помимо высокой клинической эффективности, отличается выраженным улучшением качества жизни, а также положительным отношением больных к терапии. Совокупность свойств «Скин-капа» делает этот препарат оптимальным средством наружного лечения, отвечающим ожиданиям как врачей, так и пациентов.

Список литературы

1. Скрипкин Ю.К., Петровский Ф.И., Феденко Е.С. и др. Активированный пиритион цинка («Скин-кап»). Механизмы действия. Клиническое применение // Рос. аллергол. журн.— 2007.— № 3.— С. 70—75.
2. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use // Clin. Exp. Dermatol.— 1994.— Vol. 19.— P. 210—216.
3. Krueger G., Koo J., Lebwohl M. et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey // Arch. Dermatol.— 2001.— Vol. 137.— P. 280—284.
4. Langley R.G.B., Krueger G.G., Griffiths C.E.M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life // Ann. Rheum. Dis.— 2005.— Vol. 64.— P. 18—23.
5. Lebwohl M. Psoriasis // Lancet.— 2003.— Vol. 361.— P. 1197—1204.
6. Rapp S.R., Feldman S.R., Exum M.L. et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases // J. Am. Acad. Dermatol.— 1999.— Vol. 41.— P. 401—407.

Г.Б. Костинський, О.О. Кубанов, Ф.І. Петровський

Лікування легкого і середньотяжкого папульозно-бляшкового псоріазу активованим піритіоном цинку («Скін-кап») та якість життя пацієнтів

Вплив активованого піритіону цинку («Скін-кап») на якість життя пацієнтів з легким і середньотяжким папульозно-бляшковим псоріазом було вивчено в межах рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження. В ньому брали участь 60 хворих зі значеннями індексу PGA 2—3 бали та індексу PASI < 10 балів, площею ураження < 10 % поверхні тіла. Подвійний сліпий період становив 3 тижні. Якість життя вивчали за допомогою опитувальника DLQI. Наприкінці подвійного сліпого періоду значення опитувальника DLQI становили 5,63 бала (95 % ДІ 4,029—7,221) і 7,95 бала (95 % ДІ 5,690—10,210) у групах «Скін-капу» і плацебо (p = 0,048) відповідно. Більшість хворих охарактеризували своє ставлення до «Скін-капу» як позитивне (95 %) і вказали на простоту його застосування (98 %), 78 % пацієнтів зазначили, що лікування псоріазу «Скін-капом» простіше і краще порівняно з іншими препаратами, які вони використовували раніше. Таким чином, використання «Скін-капу» при легкому та середньотяжкому папульозно-бляшковому псоріазі характеризується вираженим поліпшенням якості життя і позитивним ставленням хворих до препарату.

G.B. Kostinskiy, A.A. Kubanov, F.I. Petrovskiy

Treatment of mild and moderate-severe papular-plaque psoriasis by the active zinc pyrithione (*Skin-cap*) and quality of life of patients

The impact of activated zinc pyrithione (*Skin-cap*) topical therapy on the quality of life of patients with mild and moderate-severe plaque type psoriasis was studied in the randomized placebo-controlled trial. Sixty patients with PGA (overall assessment of a doctor) score of 2 or 3, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) score < 10, body surface area involved < 10 % were included in the 3 weeks double blind period. Quality of life was studied with DLQI questionnaire. At the end of the double blind period DLQI fell down to 5.63 (95 % CI 4.029–7.221) vs 7.95 (95 % CI 5.690–10.210) in *Skin-cap* and placebo groups respectively ($p = 0.048$). Most of the patients showed positive perception of *Skin-cap* (95 %) and noted the simplicity of its use (98 %). 78 % of patients noted that therapy of psoriasis with *Skin-cap* is easier and better compared to drugs they used before the study. Therefore, *Skin-cap* topical therapy in mild-to-moderate plaque type psoriasis is characterized by improvement of quality of life and positive attitude of patients to this medicine.

□

А.В. Самцов¹, А.В. Стаценко², С.В. Волкова²,
Ю.Г. Горбунов², В.Р. Хайрутдинов²

¹ ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова МО РФ», Санкт-Петербург

² Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова,
Санкт-Петербург

Вопросы эффективности и безопасности применения «Акнекутана» в терапии акне*

Ключевые слова

Акне, «Акнекутан», биодоступность.

В настоящее время терапия акне сводится к влиянию на основные звенья патогенеза этого заболевания: снижению повышенной секреции кожного сала и нормализации его качественного состава, уменьшению гиперкератоза в устьях волосяных фолликулов, подавлению колонизации *P. acnes* и воспаления в дерме [1–4]. Назначение системных ретиноидов является методом лечения, воздействующим на основные патогенетические механизмы развития акне. Более чем 30-летний опыт изучения применения изотретиноина показал, что препарат является высокоэффективным средством терапии различных форм акне [5–7].

В 2001 году была создана новая форма изотретиноина — «Акнекутан»[#], обладающая экстрабиодоступностью. С 2010 года данный препарат поставляется на Российский рынок компанией АО «Ядран» Галенский Лабораторий (Хорватия). «Акнекутан» создавался с целью снижения риска развития побочных эффектов системных ретиноидов. Благодаря инновационной технологии изотретиноин в препарате находится в виде суспензии, состоящей из двух фракций — растворенной в жировых наполнителях и нерастворенной. Соотношение фракций определяется характеристиками растворителя. Всасываемость изотретиноина возрастает при увеличении доли его растворенной фракции.

Новая лекарственная форма содержит жировые наполнители, способные частично раство-

рять изотретиноин и тем самым повышать его биодоступность.

Наполнителями в «Акнекутане» являются соевое масло, гелюцир и СПАН. Соевое масло сочетает свойства растворителя и масляной основы. Гелюцир — это воскообразное вещество с амфифильными свойствами, представляющее собой смесь различных эфиров и являющееся как растворителем, так и гидрофильным ПАВ. СПАН — смесь эфиров сорбита с жирными кислотами — стабилизатор суспензии. Технология производства «Акнекутана» позволяет снизить зависимость усвояемости изотретиноина от приема пищи. Это обеспечивает большую эффективность и надежность лечения при достижении требуемой концентрации препарата в организме (табл. 1).

Целью исследования было изучение безопасности и клинической эффективности препарата

Таблица 1. Сравнение биодоступности обычной формы изотретиноина и «Акнекутана»

Показатель сравнения	Обычная форма изотретиноина 20 мг	Изотретиноин LIDOSE («Акнекутан») 16 мг
Не абсорбируется, но присутствует в пищеварительном тракте	8 мг	4 мг
Биодоступность	12 мг	12 мг

* Вестник дерматологии и венерологии. — 2011. — № 2. — С. 58–60.

[#] В Бельгии данный препарат зарегистрирован под торговым наименованием Isosupra Lidose и производится компанией Laboratoires SMB S.A. В Украине препарат зарегистрирован под названием «Акнетин».

Таблица 2. Средние показатели количества элементов акне у больных

День лечения	Невоспалительного характера		Воспалительного характера		
	Открытые комедоны	Закрытые комедоны	Папулы	Пустулы	Узлы
0	19,7	12,5	17,1	19,9	3,4
30-й	12,1	10,2	12,1	14,3	1,6
90-й	5,9	7,2	4,0	3,7	0,2
150-й	1,2	2,5	0,2	0	0

изотретиноин («Акнекутан») в лечении больных акне среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 56 пациентов в возрасте от 15 до 29 лет (средний возраст $(17,5 \pm 2,6)$ года), имеющих акне среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Из них юношей было 32 (57,1 %), девушек — 24 (42,9 %). У всех больных высыпания носили распространенный характер, локализуясь на коже лица, верхней части груди и спины. Тяжелая форма заболевания наблюдалась у 18 (32 %) больных, средне-тяжелая степень — у 38 (68 %). Пациенты с тяжелой формой акне получали высокие суточные дозы «Акнекутана» ($0,6-0,8$ мг/(кг·сут)), со среднетяжелой степенью тяжести — средние суточные дозы — ($0,4-0,6$ мг/(кг·сут)). Все больные принимали «Акнекутан» до достижения курсовой дозы препарата 100–120 мг/кг. Длительность терапии варьировала от 5 до 7 мес (в среднем $(6,3 \pm 0,6)$ мес). Оценка эффективности лечения «Акнекутаном» осуществлялась через (30 ± 2) , (90 ± 3) и (150 ± 3) дней путем подсчета воспалительных и невоспалительных элементов на коже лица. Всем пациентам до лечения, через 1, 3 и 5 месяцев от начала терапии «Акнекутаном» проводились исследования биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, триглицеридов, холестерина, щелочной фосфатазы, глюкозы и креатинина), а также общеклинических анализов крови и мочи.

Результаты

Уменьшение количества высыпаний невоспалительного характера (открытых и закрытых комедонов) составило за первый месяц — 38,6 и

18,4 %, за три месяца — 51,3 и 29,5 %, за пять месяцев — 79,7 и 65 % соответственно. Разрешение воспалительных элементов сыпи (папулы, пустулы, узлы) за первый месяц отмечалось — в 29,3; 28,2 и 53,0 %, за три месяца — в 77,0; 74,2 и 87,5 %, за пять месяцев — в 95,0; 100 и 100 % случаев соответственно (табл. 2).

Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Из побочных эффектов, развившихся на фоне приема «Акнекутана», наиболее часто встречались хейлит — у 91 % пациентов, сухость кожи лица (т. н. «ретиноидный дерматит») — у 34 %, сухость слизистой оболочки носа — у 21 %, сухость конъюнктивы глаз — у 9 % больных. Все побочные эффекты «Акнекутана» были дозозависимы, корректировались снижением суточной дозы препарата и успешно нивелировались симптоматической терапией. При анализе биохимических показателей крови у 6 (11 %) пациентов было выявлено повышение уровней холестерина и триглицеридов на 12 % и 16 %, соответственно, у 4 (7 %) пациентов отмечалось транзиторное увеличение уровня трансаминаз. Специальная коррекция данных изменений не проводилась. В общеклиническом анализе крови и мочи отклонений выявлено не было.

Заключение

Полученные клинические результаты применения препарата «Акнекутан» указывают на высокий уровень его безопасности и переносимости. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать «Акнекутан» для лечения акне среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. «Акнекутан» является высокоэффективным и безопасным средством терапии акне.

Статья перепечатана по инициативе редакции

Список литературы

1. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— 49.— P. 200–210.
2. Zaenglein A., Thiboutot D. Expert Committee Recommendations for Acne Management // Pediatrics.— 2006.— 118.— P. 1188–1199.
3. Эллинг Д. Секреты дерматологии.— СПб, 1999.— 513 р.
4. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы.— М., 2009.— P. 32–45.
5. Rodondi N. et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study // Ann. Intern. Med.— 2000.— 136 (8).— P. 582–589.
6. Zouboulis C.C. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2001.— 15 (3).— P. 63–67.
7. Oshendorf F., Degilz K. Drug therapy of acne // J. Hautarzt.— 2008.— 59 (7).— P. 579–589.

О.В. Самцов, А.В. Стаценко, С.В. Волкова, Ю.Г. Горбунов, В.Р. Хайрутдинов

Питання ефективності й безпечності застосування «Акнекутану» в терапії акне

«Акнекутан» — інноваційна форма ізотретиноїну, що має екстрабіодоступність. Метою дослідження було вивчення безпечності і клінічної ефективності препарату ізотретиноїну («Акнекутан») у терапії хворих на акне середньотяжкого і тяжкого ступеня тяжкості. Проведено лікування 56 хворих на акне до досягнення курсової дози препарату 100–120 мг/кг. Отримані клінічні результати застосування препарату «Акнекутан» свідчать про високий рівень його безпечності й переносимості.

A.V. Samtsov, A.V. Statsenko, S.V. Volkova, Yu.G. Gorbynov, V.R. Chairytdinov

Efficacy and safety of Acnecutan in the acne treatment

Acnecutan is an innovative form of isotretinoin, that have extra bioavailability. Aim of our study was to evaluate safety and clinical efficacy of isotretinoin (*Acnecutan*) in the treatment of patients with medium-severe and severe acne. The treatment of 56 patients with acne, until the dose reached 100–120 mg/kg was conducted. The clinical results of the *Acnecutan* showed a high level of safety and tolerability. □

Современная фармакология на службе практического дерматолога*

Для эффективного лечения больных такими распространенными кожными заболеваниями, как атопический дерматит, псориаз, экзема и другие хронические дерматозы, необходимо применение современных сочетающихся между собой и взаимно дополняющих друг друга лекарственных средств наружной терапии. Этим разработкам, уже успешно применяемым в клинической практике, был посвящен спутниковый симпозиум, организованный компанией «Астеллас» в рамках XII Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов.

Наружные формы кортикостероидов при атопическом дерматите: наука, практика и приверженность пациентов лечению

Открывая симпозиум, д. мед. н., профессор кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова **Н.Г. Кочергин** отметил, что более 50 % больных атопическим дерматитом (АтД) плохо привержены к лечению.

По словам профессора Н.Г. Кочергина, приверженность к лечению — достаточно серьезный и каждодневный аспект работы с пациентами, страдающими кожными заболеваниями. На первом месте (59 %) среди факторов, которые сильнее всего ухудшают приверженность пациентов лечению, стоит необходимость частого применения лекарственного средства. На втором месте находятся временные затраты, связанные с приемом препарата. На третьем месте — неэффективность лечения в самом начале терапии, которая тоже отталкивает больных от ее продолжения. Низкая приверженность пациентов к лечению существенным образом ухудшает результаты терапии, поэтому сегодня, по словам профессора Н.Г. Кочергина, мерам по повышению приверженности пациентов лечению уделяется большое внимание. Одним из способов мотивировать больного на продолжение лечения и точное следование рекомендациям является тесное общение врача и больного, более частое приглашение пациента на визиты, а также предоставление более четких терапевтических инструкций и беседы с больным о его заболевании.

Для лечения АтД применяются как системная терапия (антибиотики, антигистаминные препараты, средства биологической терапии и иммунотерапии, кортикостероиды, циклоспорин А, цитостатики), так и фототерапия и наружная терапия (ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды, увлажняющие и ожиряющие средства). К высоконадежным (эффективность 60–100 %) видам терапии АтД относятся фототерапия, применение циклоспорина А, наружных кортикостероидов, такролимуса или пимекролимуса.

При лечении АтД наружными средствами выбор схемы лечения определяется характеристиками заболевания, а также эффективностью и безопасностью терапии. По словам профессора Н.Г. Кочергина, разнообразие лекарственных форм позволяет врачу делать оптимальный выбор в самых разных случаях — при разной степени выраженности заболевания и при разной локализации процесса. Наружные кортикостероиды в форме мазей обладают более высокой активностью, чем в форме кремов или лосьонов. Кроме того, жирные мази, такие как парафиновая и вазелиновая, оказывают большее смягчающее действие на кожу, чем кремы. Эмульсии с низким содержанием липидов имеют более высокую косметическую приемлемость, чем средства с высоким содержанием жиров. Фундаментом современной дерматологии, отметил докладчик, являются разнообразные стероиды. В настоящее время используется множество соединений этого класса. Особое место принадлежит гидрокортизон 17-бутирату («Локоид»), который имеет достаточно много преимуществ по сравнению со

* Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. — 2012. — № 3. — С. 2–8.

многими другими стероидами, прежде всего это выражается высоким значением его терапевтического индекса, равного 2. Терапевтический индекс наружных стероидов, разработанный Немецким обществом дерматологов, позволяет оценить соотношение риска и пользы при использовании препарата. Он является частным от суммы баллов эффективности на сумму баллов безопасности. Максимально достижимое для существующих на сегодня стероидов значение этого индекса — 2 [1]. Гидрокортизон 17-бутират — негалогенизированный кортикостероид для наружного применения, относящийся к сильнодействующим кортикостероидам (III класс по Европейской классификации активности). Он обладает высокой клинической эффективностью, сравнимой с действием галогенизированных кортикостероидов [2], и характеризуется быстрым началом противовоспалительного действия [3].

«Локоид» характеризуется низким риском развития местных и системных аллергических реакций, может применяться на участках кожи с высокой абсорбцией (лицо, складки), а также на обширных участках зоны поражения [4]. «Локоид» может применяться в течение длительного (до 1 месяца ежедневно) времени, кратность нанесения может составлять от 1 до 3 раз в день. У детей «Локоид» можно применять с шестимесячного возраста [5]. Что касается риска возникновения побочных эффектов, профессор Н.Г. Кочергин привел результаты специального исследования длительного применения «Локоида», в котором приняли участие 485 пациентов с АД средней тяжести и тяжелого течения. Мазь «Локоид» наносилась 2 раза в день до купирования симптомов, продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. Установлено, что нежелательные явления, потребовавшие отмены лечения, наблюдались только у 9 пациентов (1,9 %): экзема — у 1 пациента, атрофия кожи — у 2, контактный дерматит — у 1, отек — у 1, эксфолиативный дерматит — у 1, простой герпес — у 1, периферические сосудистые расстройства — у 1, инфекция кожи — у 1 [6].

По данным исследования эффективности препарата «Локоид» у детей [7], проведенного в России в 2006 г., клиническая ремиссия и значительное улучшение наблюдались у 80 % пациентов (таблица). Препарат «Локоид» выпускается в нескольких лекарственных формах: мазь (100 % жира); «Липокрем» (70 % жира); крем (30 % жира); «Крело» (15 % жира). Широкий спектр лекарственных форм препарата «Локоид» позволяет использовать один и тот же препарат при разных степенях выраженности воспаления. В тех случаях, когда дерматоз сопровождается сухостью кожи, удобен «Липокрем», содержащий большую массовую долю жира. Если имеет место острое воспаление на лице и в складках кожи, особенно сопровождающееся мокнутием, оптимальным вариантом будет «Крело», который по своим характеристикам приближается к лосьонам, но содержит небольшое количество жирового компонента. Если острое воспаление не сопровождается мокнутием, оптимальной формой будет крем. Мазь «Локоид», основа которой содержит 100 % жира, обладает наиболее выраженным окклюзионным эффектом. Высокое содержание липидной фазы оказывает определенное смягчающее действие на кожу и способствует более глубокому проникновению в нее действующего вещества. «Локоид» в виде мази особенно эффективен при процессах, сопровождающихся сухостью кожи, лихенификацией и инфильтрацией. Кроме того, мазь «Локоид» не содержит консервантов.

Что касается препарата «Локоид Липокрем», который содержит 30 % воды и 70 % жира и представляет собой уникальную лекарственную форму типа «жир в воде», то, как отметил профессор Н.Г. Кочергин, по своим лечебным характеристикам (увлажнению и восстановлению барьерной функции кожи) эта лекарственная форма близка к мази, но в то же время характеризуется и высокой косметической приверженностью (легко наносится, не оставляет пятен, легко смывается).

Согласно исследованию применения четырех топических глюкокортикостероидов, проведен-

Таблица. Результаты лечения «Локоидом» у детей с хроническими дерматозами

Результат лечения	Атопический дерматит (n = 35)	Лишай Видаля (n = 7)	Строфулюс (n = 5)	Хроническая крапивница (n = 12)	Вульгарный псориаз (n = 25)
Клиническая ремиссия	7	2	3	1	6
Значительное улучшение	18	4	2	9	15
Улучшение	10	1	—	2	4
Без эффекта	—	—	—	—	—
Ухудшение	—	—	—	—	—

ному в США, эффективность гидрокортизона 17-бутирата («Локоид Липокрем»), флутиказона («Кутивейт»), предникарбата («Дерматоп») и мометазона фууроата («Элоком») сопоставима, при этом косметическая приемлемость препарата «Локоид Липокрем» была выше, чем остальных средств [8]. Говоря о «Локоид Крело», докладчик отметил, что эта лекарственная форма содержит только 15 % жира, остальное составляет водная основа (эмульсия «жир в воде»). Преимуществом этой формы препарата является его охлаждающее и успокаивающее действие, не вызывающее сухости кожи. «Локоид Крело» содержит в своем составе пропиленгликоль и масло бурчника, которые обеспечивают увлажняющий и репаративный эффект. Данная лекарственная форма предназначена для использования на обширных поверхностях экссудативного поражения кожи и участках с волосяным покровом. Профессор Н.Г. Кочергин привел данные многоцентрового рандомизированного простого слепого клинического исследования «Локоид Крело» и лосьона бетаметазона дипропионата («Дипрозон») для лечения псориаза волосистой части головы. В рамках исследования «Дипро-

зон» получал 71 пациент, «Локоид Крело» — 70 больных. Установлено, что эффективность лечения была сопоставимой в обеих группах, но побочные эффекты были отмечены у 29 пациентов из числа получавших «Дипрозон», и только у 7 из получавших «Локоид». При этом, подчеркнул профессор Н.Г. Кочергин, следует иметь в виду, что бетаметазона дипропионат относится к классу более активных препаратов, чем гидрокортизон 17-бутират [9].

Подводя итог своего доклада, профессор Н.Г. Кочергин отметил, что рациональное применение наружных кортикостероидов должно быть основано на предпочтительном выборе препарата с высоким терапевтическим индексом, выборе оптимальной наружной формы с учетом остроты процесса и его локализации, кратковременном применении препарата до признаков заметного улучшения и последующей ротации с наружными нестероидными средствами. В этом случае сочетание наружных кортикостероидов с увлажняющими средствами обеспечит эффективное лечение больного и создаст благоприятные условия для повышения его приверженности к лечению.

Топические ингибиторы кальциневрина: новые возможности длительного контроля атопического дерматита

Реальной альтернативой или дополнением к топическим глюкокортикостероидам являются топические ингибиторы кальциневрина. Эти препараты уже прочно вошли не только во взрослую, но и, прежде всего, в детскую практику. Именно этой группе препаратов был посвящен доклад руководителя научного клинического отдела ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» Росмедтехнологий (г. Екатеринбург) д. мед. н., профессора **М.М. Кохан**. Согласно клиническим рекомендациям по атопическому дерматиту, которые были разработаны под эгидой Российского общества дерматовенерологов и косметологов в 2010 г., лечение АтД у взрослых и детей должно быть ступенчатым. На первой ступени лечения назначается базовая терапия, предполагающая применение смягчающих и увлажняющих средств. На второй ступени лечения, при легком и среднем течении АтД, назначается глюкокортикостероидная терапия наружными препаратами умеренной степени активности и/или топическими блокаторами кальциневрина. Топические блока-

торы кальциневрина применяются и на третьей ступени лечения АтД (при среднетяжелом течении заболевания) наряду с глюкокортикостероидными препаратами наружного действия умеренной или высокой степени активности. При тяжелом течении АтД, на четвертой ступени лечения, применяется системная терапия иммуносупрессантами или цитостатиками либо фототерапия на фоне продолжения наружного лечения.

По словам профессора М.М. Кохан, опыт лечения АтД топическими ингибиторами кальциневрина сегодня есть уже практически у каждого врача. Уже больше года в России и более 10 лет во всем мире успешно применяется препарат «Протопик», представляющий собой такролимус в форме моногидрата. Для лечения взрослых пациентов используется мазь наружного применения, содержащая 0,1 % действующего вещества, для лечения детей в возрасте от 2 до 16 лет — мазь наружного применения, содержащая 0,03 % такролимуса. «Протопик» (такролимус) — препарат, оказывающий противовоспалительное действие, селективный ингибитор синтеза и выс-

вобождення медиаторів запалення, селективно впливаючий на імунні механізми формування АтД. Показаннями к його застосуванню служать АтД середньої ступеня тяжкості, а також важкі форми АтД в разі недостатнього відгуку пацієнта на традиційну терапію або при наявності протипоказань к її призначенню.

Професор М.М. Кохан підкреслила, що к «Протопіку» неприменими терміни «імуносупресія» і «імунодепресія». Такролімус — це противовоспалительний препарат, селективно інгібує іменно запалительну активність. По словам докладчика, «Протопик» доказательно предоставляет врачу новые возможности эффективной терапии АтД. Он является препаратом 1-й линии терапии при локализации процесса на лице и в других чувствительных зонах, а также у пациентов, нечувствительных к терапии топическими глюкокортикостероидами или при наличии рисков их применения. Клиническая эффективность такролимуса соответствует эффективности топических глюкокортикостероидов III класса по Европейской классификации активности, то есть сильных, при этом препарат не вызывает побочных эффектов, характерных для топических глюкокортикостероидов. Профессор М.М. Кохан особо подчеркнула безопасность применения такролимуса, отметив, что в инструкциях по медицинскому применению этого препарата он разрешен для использования с целью предотвращения обострений и удлинения периода ремиссий (2 раза в неделю). Это особенно важно, поскольку, по словам докладчика, врачи зачастую пока еще не привыкли применять препараты вне обострения АтД в малой дозе для удлинения ремиссии. Говоря о механизме действия такролимуса, профессор М.М. Кохан отметила, что препарат ингибирует активацию, пролиферацию Т-клеток (Т-лимфоцитов), которые и являются морфологическим субстратом АтД в коже. Мазь «Протопик» подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе главного, интерлейкина-два, который является инициатором всего атопического иммунного или цитокинового каскада. Препарат снижает экспрессию рецепторов на дендритных клетках и клетках Лангерганса, что тоже в самом начале подавляет аллергическое воспаление. Кроме того, отметила докладчик, препарат ингибирует высвобождение гистамина из тучных клеток, а именно: гистамин и другие цитокины, которые «связаны» и «слеплены» из гистаминов, обладают выраженным влиянием на активацию кожного зуда. Таким образом, топическое применение такролимуса снижает выраженность зуда воспаления и в эпидермисе, и в дерме.

«Протопик» является препаратом 1-й линии терапии при локализации процесса на лице и в других чувствительных зонах, а также у пациентов, нечувствительных к терапии топическими глюкокортикостероидами или при наличии рисков их применения. Клиническая эффективность такролимуса соответствует эффективности топических глюкокортикостероидов III класса.

Изучение патоморфологии и функциональных свойств кожи у больных АтД показало, что в пораженной коже есть определенная выраженность провоспалительных или запалительных феноменов. Кроме того, было установлено, что кожа больного АтД в зоне поражения, которая клинически практически здорова на вид, тоже обнаруживает и патоморфологические, и иммунологические изменения. Таким образом, при АтД имеется субклиническое, перманентное, невидимое на глаз воспаление кожи, которое присутствует всегда [10, 11]. Именно это субклиническое воспаление кожи является основой того, что при воздействии триггера у больного очень быстро возникает очередное обострение процесса. Из этих теоретических выкладок, конечно, сразу возникла идея попробовать каким-то образом уменьшить это субклиническое воспаление кожи. Такие попытки начали предприниматься на рубеже 1980—1990-х, однако эти исследования не нашли широкого отклика в клинической практике. Ситуация изменилась с появлением такролимуса и его применением в качестве агента, поддерживающего клиническую ремиссию. Сегодня, по словам профессора М.М. Кохан, абсолютно достоверно показано, что именно такролімус в режиме поддерживающего лечения способен снижать субклиническое воспаление кожи, способствуя пролонгированию клинической ремиссии [10]. На данный момент разработана тактика «проективного» подхода, при котором больному назначается активное лечение в период обострения, а в период ремиссии — малодозная щадящая поддерживающая терапия противовоспалительными агентами на фоне ухода за кожей.

Что касается безопасности применения такролимуса, докладчик особо отметила, что его применение при терапии АтД хорошо переносится больными как при кратковременной, так и при долгосрочной терапии. Нежелательные побочные явления носят, как правило, местный характер (преходящее чувство жжения, зуд и эритема в месте нанесения препарата), обычно имеют легкую или среднюю степень выраженности, разрешаются в течение недели и редко требуют отмены препарата.

По словам профессора М.М. Кохан, в Уральском НИИ дерматовенерологии и иммуно-

патологии Росмедтехнологий осуществляется Наблюдательная Программа контроля эффективности и переносимости препарата «Протопик» (такролимус) мазь 0,1 % и 0,03 % у взрослых и детей, больных АтД среднетяжелого и тяжелого течения. В исследование вошло 38 пациентов, из которых 18 — дети в возрасте от 2 до 16 лет, и 20 — взрослые (18–35 лет). Все пациенты страдали АтД в течение длительного времени, с частыми обострениями несмотря на проводимую стандартную терапию, в том числе топическими глюкокортикостероидами. В ходе исследования больные получали системную терапию без применения системных глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов и фототерапии. Наружно больные получали лечение такролимусом в виде мази в дозировке, соответствующей возрасту. Результаты лечения были положительными.

Негативное влияние АтД на качество жизни пациентов после 28 дней активной терапии «Протопиком» значительно уменьшилось: прои-

зошло снижение дерматологического индекса качества жизни у детей с 18,1 до (4,8 ± 1,2) балла, у взрослых — с 20,2 до (4,7 ± 1,0) балла.

Индекс SCORAD у детей и взрослых снижался в ходе активной терапии и имел тенденцию к дальнейшему снижению в течение периода поддерживающего лечения, общее снижение его у детей к концу терапии составило (87,4 ± 3,3) % от исходного значения, у взрослых — (81,3 ± 1,5) %.

В итоге активная терапия детей с АтД мазью «Протопик» 0,03 % 2 раза в день в течение до 28 дней привела к клинической ремиссии и значительному улучшению состояния больного в 88,9 % случаев, а поддерживающая терапия помогла сохранить это состояние после окончания курса. Активная терапия взрослых с АтД мазью «Протопик» 0,1 % 2 раза в день в течение до 28–40 дней привела к клинической ремиссии и значительному улучшению состояния больного в 75,0 % случаев, а поддерживающая терапия помогла довести это число до 84,2 %.

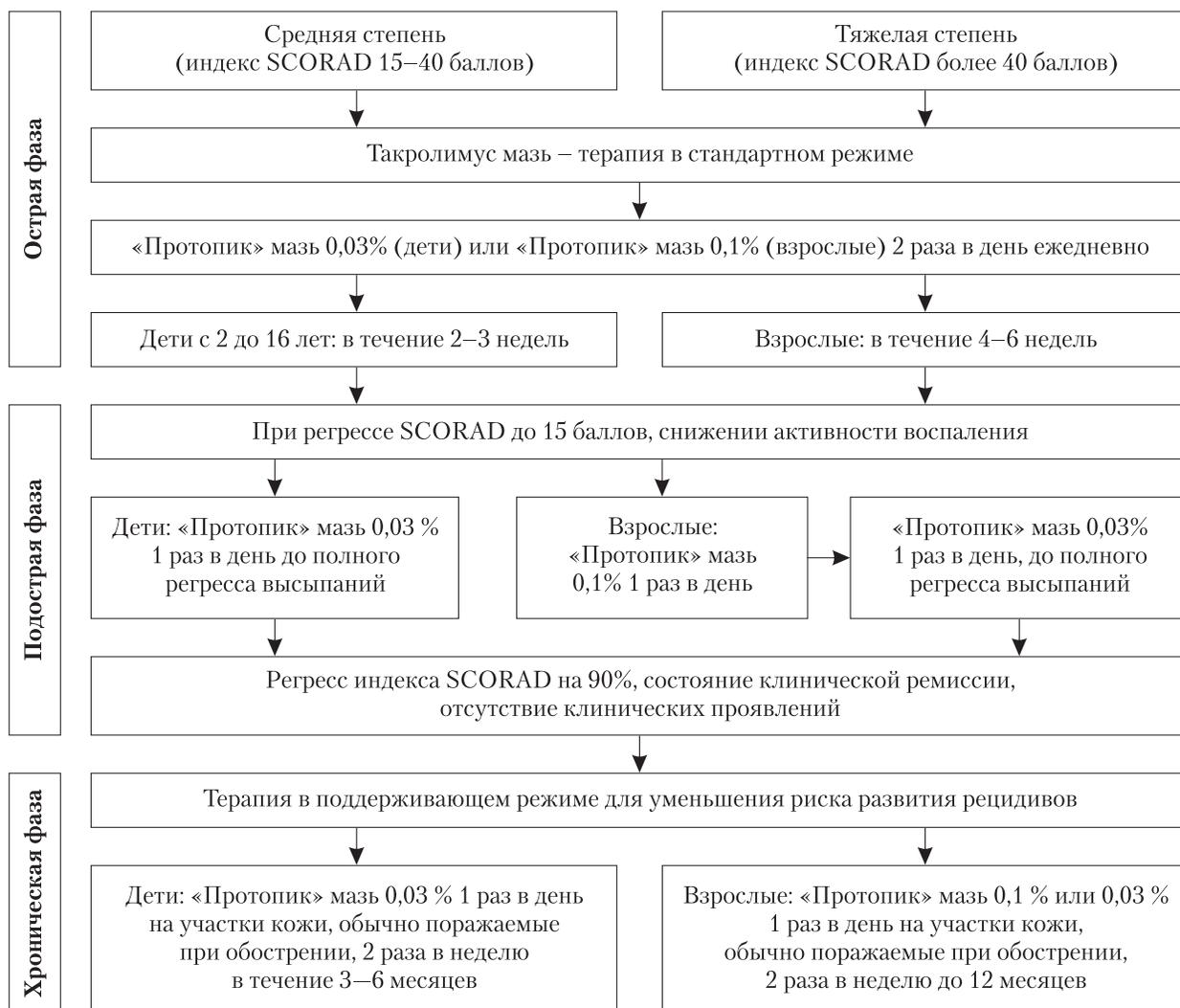


Рисунок. Алгоритм применения мази «Протопик» 0,03% и 0,1% в этапной терапии больных АтД

Схема применения препарата «Протопик» у детей и взрослых приведена на рисунке. Необходимость проведения длительного поддерживающего лечения больных АТД средней и тяжелой степени обусловлена субклиническим воспалением кожи, определяющим риск обострений. На сегодня, по словам профессора М.М. Кохан, луч-

ший препарат для поддерживающей терапии — это мазь «Протопик» для детей (0,03 %) и взрослых (0,1 %). Эта терапия эффективна и безопасна и открывает путь к длительному поддержанию клинической ремиссии, что крайне важно и для больного, и для членов его семьи, и для врачей-дерматологов.

Увлажняющие средства в комбинированной терапии хронических дерматозов

Доклад профессора кафедры кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д. мед. н. **А.Н. Хлебниковой** был посвящен одной из важнейших функций кожи — функции эпидермального барьера. Эпидермальный барьер, прежде всего, предотвращает проникновение в организм микроорганизмов, раздражителей, токсинов и антигенов. Кроме того, он препятствует трансэпидермальной потере жидкости, то есть пересушиванию и самой кожи, и всего организма в целом. Еще одна роль эпидермального барьера — поддержание оптимального уровня рН на поверхности кожи.

В реализации функции эпидермального барьера основную роль играет роговой слой кожи, который состоит из корнеоцитов (кератиноцитов) и соединяющих их липидной прослойки и корнеодесмосом, располагающихся между клетками. Если разрушается какой-либо из этих компонентов, образующих роговой слой, то происходит и нарушение проницаемости и защитных свойств эпидермального барьера. Если изменяются кератиноциты, то нарушается их структура, функциональная активность и дифференцировка. Если нарушается десквамация, то есть отшелушивание кератиноцитов, если изменяется качественный и количественный состав липидов рогового слоя, который образует липидную прослойку, изменяется и состав компонентов, входящих в естественный увлажняющий фактор, а также уровень рН на поверхности кожи.

Препарат «Локобейз Рипеа» относится к увлажняющим средствам. Это эмульсия типа «вода в жирах» с очень высоким содержанием липидов (до 63 %). Такие проявления атопического дерматита как сухость кожи, шелушение и трещины компенсируются «Локобейз Рипеа» независимо от того, применяются ли топические стероиды или нет.

Профессор А.Н. Хлебникова уделила особое внимание механизму десквамации кератиноцитов. Поскольку эти клетки соединены между собой корнеодесмосомами, когда происходит процесс отшелушивания, очень важное значение имеют два момента. С одной стороны, это ферменты, которые вызывают лизис десмосом и вызывают собственно десквамацию. С другой стороны, важную роль играют ингибиторы этих ферментов, то есть если у здорового человека десквамация чуть-чуть повышается, тут же начинают работать ингибиторы и процесс уравнивается. Липидная прослойка также очень важный компонент эпидермального барьера. Липиды синтезируются в зернистом слое эпидермиса (ламеллярные тельца), затем происходит их выталкивание в верхние слои эпидермиса, и уже непосредственно в роговом слое ламеллярные гранулы реорганизуются и формируется водонепроницаемая липидная прослойка. По словам профессора А.Н. Хлебниковой, очень важно помнить, что липидная прослойка состоит из церамидов, холестерина и свободных жирных кислот, и только их правильное соотношение, как здесь указано, примерно 40 % приходится на церамиды, 25 % — на холестерин и остальное — на свободные жирные кислоты. Только в этом случае липидная прослойка функционально активна и выполняет все свои функции: предотвращает избыточную потерю воды; поддерживает определенную степень гидратации эпидермиса, обеспечивая его функциональные свойства и здоровый внешний вид; препятствует проникновению через кожу в организм водорастворимых веществ. Если говорить об уровне рН на поверхности кожи, то, как заметила докладчик, он тоже имеет очень важное значение для функционирования рогового слоя как эпидермального барьера. Причина заключается в том, что в норме на поверхности кожи слабокислая среда (рН 4,5—

5,3). Если уровень рН изменяется, особенно в щелочную сторону, что часто встречается при различных заболеваниях, то десквамация корнеоцитов резко усиливается, нарушается процесс формирования ламеллярных телец, эпидермальный барьер истончается, вследствие чего увеличивается трансэпидермальная потеря жидкости. В результате нарушения функции эпидермального барьера наступает состояние сухости кожи — ксероз. Причинами, которые его вызывают, могут быть наследственные и врожденные факторы, эндокринные и метаболические нарушения (диабет, болезни почек, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения микроциркуляции), старение кожи, климатические факторы (инсоляция, сухой климат), неадекватный водный гигиенический режим, частое использование неадаптированных моющих средств, а также хронические дерматозы.

Получены положительные результаты использования «Локобейз Рипеа» при лечении АтД у детей — установлено большее снижение индекса SCORAD при применении препаратов

«Локоид» + «Локобейз Рипеа» по сравнению с терапией «Локоид» + крем Унны (на 21-й день терапии — 2,5 по сравнению с 5,9 соответственно).

К хроническим дерматозам, вызывающим нарушение эпидермального барьера и приводящим к состоянию ксероза или сухости, относятся АтД, экзема, контактный дерматит, псориаз, ихтиоз и красный волосяной лишай. Ведущими компонентами, вызывающими нарушение функции эпидермального барьера у больных этими заболеваниями, является нарушение дифференцировки кератиноцитов и нарушение липидной прослойки рогового слоя. Для преодоления сухости кожи и ксероза прежде всего необходимо восстановление липидной прослойки, а также создание окклюзии на поверхности кожи (масла, воски), заместительная терапия компонентами натурального увлажняющего фактора (мочевина, аминокислоты, молочная кислота), применение гигроскопических средств (глицерин, гиалуроновая кислота, пропиленгликоль), которые дополнительно «притягивают» к себе воду, а также активация синтеза аквапоринов.

Список литературы

1. AWMF-Leitlinien-Register № 013/034.
2. Falk E.S. et al. // J. Dtsch. Dermatol. Ges.— 1994.— Vol. 42, N 7.— P. 744, 747—750.
3. Pierard-Franchimont C., Willemaers V., Fraititre A.L. et al. Squamometry in seborrheic dermatitis // Int. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 38, N 9.— P. 712—715.
4. Хамаганова И.В. и др. Комплексное лечение атопического дерматита // Клин. дерматол. и венерол.— 2007.— № 3.— С. 87—89.
5. Инструкция по медицинскому применению мази «Локоид».
6. Reitamo S. 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, N 4.— P. 942—951.
7. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Локоид в терапии хронических воспалительных заболеваний кожи у детей // Педиатрия.— 2006.— № 3.— С. 2—4.
8. Fowler J.F. Jr., Fransway A.F., Jackson J.M. et al. Hydrocortisone butyrate 0.1 % cream in the treatment of chronic dermatitis // Cutis.— 2005.— Vol. 75, N 2.— P. 125—131.
9. De Cuyper C., Degreef H.J., de la Brassine M. et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 1995.— Vol. 5, suppl. 1.— P. S104—S105.
10. Proksch E., Eolster-Holst R., Jensen J.M. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema // J. Dermatol. Sci.— 2006.— Vol. 43, N 3.— P. 159—169.
11. Wollenberg A., Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis — an emerging concept // Allergy.— 2009.— Vol. 64, N 2.— P. 276—278.
12. Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G. et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1 % tacrolimus ointment // Allergy.— 2008.— Vol. 63, N 7.— P. 742—750.



N. Hasler-Nguyen¹, D. Shelton¹, G. Ponard¹,
M. Bader¹, M. Schaffrik², P. Mallefet¹

¹Novartis Consumer Health, Ньон, Швейцария

²Novartis Consumer Health, Мюнхен, Германия

Оценка *in vitro* кожного проникновения противовирусных препаратов 1 % крема пенцикловира и 5 % крема ацикловира, которые используются для лечения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса*

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ), является распространенной и убиквитарной инфекцией кожи, которая приводит к повреждениям кожи и слизистых оболочек, называемым «лихорадкой» на губах (лабиальный герпес), или «пузырьковым лишаем». Подавляющее большинство случаев «лихорадки» обусловлено вирусом простого герпеса первого типа (ВПГ-1). По оценкам, примерно 80 % населения во всем мире являются носителями ВПГ и приблизительно 40 % страдают от рецидивирующей инфекции, вызванной этим возбудителем [6, 8]. У около 1 % лиц, страдающих этим заболеванием, отмечаются частые (например, ежемесячные) вспышки латентной герпесвирусной инфекции. Эти проявления инфекции продолжаются в течение 4–10 дней, а у пациентов с ослабленным иммунитетом их длительность может увеличиваться до 30 дней, при этом в очагах поражения может развиваться выраженный некроз [6]. Местное лечение противовирусными препаратами, такими как ацикловир и пенцикловир, эффективно сокращает длительность поражения и облегчает боль, как было показано в крупных рандомизированных двойных слепых многоцентровых клинических исследованиях, в которых в качестве контроля ис-

пользовался носитель препарата без действующего вещества [6, 8, 15, 21].

Для максимального эффекта противовирусные препараты должны обладать способностью достигать терапевтических концентраций в базальных клетках эпидермиса, которые являются первичными воротами входа вируса в организм [10, 23]. Соответственно, при лабиальном герпесе кожное всасывание является одним из наиболее критических факторов для успешности терапии препаратами, предназначенными для местного применения. Путь проникновения препарата через роговой слой, который является основным барьером, ограничивающим скорость всасывания препарата через кожу [12], зависит от свойств соответствующих препаратов. В сравнении с ацикловиром пенцикловир имеет дополнительную гидроксильную группу (рис. 1). Ацикловир в виде генерических препаратов стал доступен на рынке с середины 1990-х, когда на рынок вышел его аналог пенцикловир [11].

Поскольку свойства проницаемости рогового слоя кожи после ее взятия из организма остаются неизменными, была отмечена значительная корреляция между результатами *in vivo* и *in vitro* экспериментов при использовании одного и того же препарата [7, 24, 25]. Таким образом, оценка диффузии препарата через нежизнеспособную кожу человека *in vitro* является удобным экспериментальным инструментом для изучения характеристик проникновения препарата в кожу

* BMC Dermatology.— 2009.— Vol. 9, iss. 1.— 3.
doi: 10.1186/1471-5945-9-3.

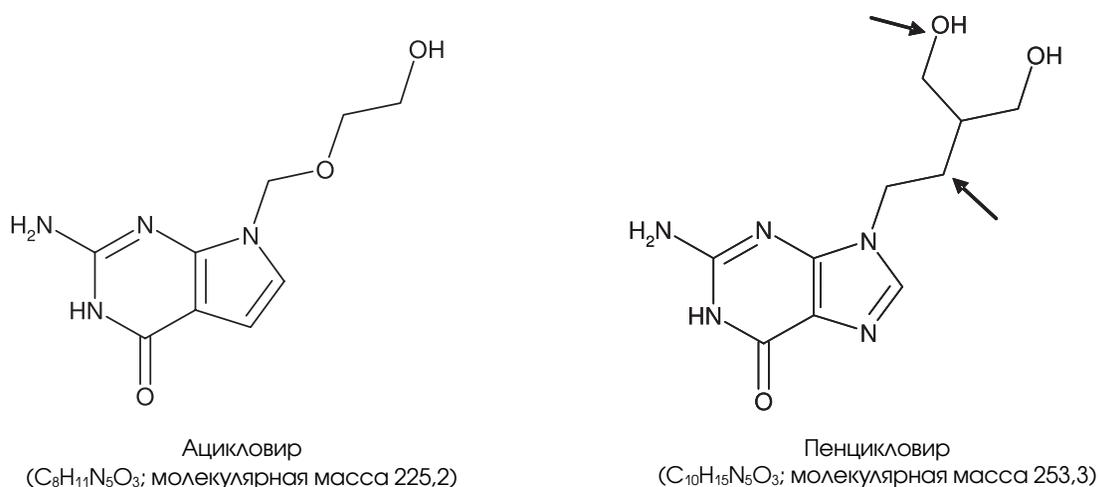


Рис. 1. Химическая структура ацикловира и пенцикловира (Различия указаны стрелками на изображении структуры пенцикловира)

из его лекарственных форм, предназначенных для местного применения.

В данном исследовании было выполнено сравнение *in vitro* распределения и проникновения в кожу двух «коммерческих» кремов с 1 % пенцикловира или 5 % ацикловира; оба крема содержат приблизительно 40 % пропиленгликоля. Кожное проникновение *in vitro* оценивали с помощью человеческой кожи, закрепленной в диффузорах типа диффузоров Франца [5]. После местного нанесения крема 5 мг/см² на образцы иссеченной человеческой кожи проникновение препарата в рецепторную жидкость диффузионной камеры измеряли через 24 часа. В конце эксперимента определяли уровни препарата в оставшейся коже после удаления ее рогового слоя с помощью соскобов липкой лентой. Кроме того, с помощью молекулярного моделирования изучали физико-химические различия между препаратами, поскольку они являются фактором, влияющим на всасывание препарата через кожу [14].

Методы

Продукты

1 % крем пенцикловира (10 мг/г пенцикловира, препарат «Фенистил Пенцивир» производства Novartis Consumer Health, Швейцария) был предоставлен компанией для внутреннего пользования, а 5 % крем ацикловира (50 мг/г ацикловира, препарат «Зовиракс» производства GlaxoSmith-Kline, Великобритания) был закуплен через аптечную сеть Швейцарии.

Пенцикловир компания предоставила для внутреннего пользования, а ацикловир был закуплен у компании Sigma Chemicals (Швейцария).

Донор кожи

После получения надлежащего согласия комитета по вопросам этики Международного института передовых технологий в медицине (International Institute for the Advancement of Medicine, ПАМ, США) рассмотрел и одобрил нашу заявку на использование в этом исследовании человеческой ткани.

Полнослойные образцы кожи живота, взятые у 6 доноров при аутопсии, были предоставлены в криоконсервированном виде ПАМ. Эти образцы кожи сохранялись замороженными при температуре –80 °С. Перед использованием кожу размораживали и из нее осторожно удаляли подкожную клетчатку. Кожу дерматомировали до толщины 500 мкм с помощью дерматома Вагнера (модель GB-231 Aescular, Германия), что позволило получить расщепленные кожные лоскуты, состоящие из рогового слоя (10–20 мкм), эпидермиса (100 мкм) и части дермы (1200 мкм) [17, 19].

Тест на целостность кожи

Для определения целостности кожи оценивали проникновение воды, меченой тритием, как описано у R.L. Bronaugh и соавт. [2]. Вкратце этот тест можно описать следующим образом. Меченую тритием воду (2,7 мКи/мл) наносили на поверхность кожи. Через 30 мин меченую радиоактивным изотопом воду удаляли ватными палочками. Отбиралась рецепторная фаза (2 мл) для измерения в ней количества меченой тритием воды (в процентах), которая проникала через кожу, с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика. Лекарственные формы тестировали на образцах кожи, которые имели схожие величины проникновения меченой тритием воды. Менее 1 % нанесенной дозы меченой тритием воды проникало через кожу.

Кожное проникновение

Кожное проникновение — это диффузия препарата через кожный слой в рецепторную фазу, которая представляет кровеносные сосуды. Измеряли с помощью статического диффузора Франца, в котором на каждый образец кожи площадью по 1,75 см² наносился тестируемый продукт в количестве 5 мг/см² с моделированием условий клинического применения и в соответствии с рекомендациями к проведению такого теста OECD 428 [20].

Размороженные и дерматомированные образцы кожи человека были горизонтально размещены в камерах диффузора Франца дермой вниз. Камеры диффузора Франца соединились с ванночкой с циркулирующей водой температуры 37° С, которая обеспечивала поддержание температуры ткани на уровне 32° С, что сравнимо с физиологической температурой поверхности кожи. Рецепторная фаза, в качестве которой выступал ФБСР с рН 7,4 (фосфатно-буферный солевой раствор; 7,58 г/л Na₂HPO₄, 1,62 г/л NaH₂PO₄ и 4,4 г/л NaCl), содержащийся внутри каждой камеры диффузора (примерно по 8 мл), перемешивалась с помощью магнитной мешалки, чтобы обеспечить надлежащую гомогенизацию высвобождаемого в рецепторную фазу лекарственного средства в ходе эксперимента. Образцы рецепторной фазы отбирались через 24 ч.

Пенетрация в кожу

Пенетрацию в кожу определяли путем измерения количества лекарственного средства, находящегося в различных слоях кожи.

В конце 24-часового периода после нанесения препарата образцы кожи промывали мыльной водой с использованием ватных палочек. Верхний слой рогового слоя удаляли с помощью липкой ленты (3 М «Скотч» № 550) и анализировали отдельно. Дополнительные слои рогового слоя удаляли последовательным наложением до 12 липких лент.

После сбора всех ленточных соскобов первая и вторая ленты помещались в отдельные флаконы, содержащие по 10 мл воды. Ленты с 3-й по 7-ю объединялись в одном флаконе, содержащем 20 мл воды. Остальные ленточные соскобы кожи измельчались и помещались в флакон, содержащий 15 мл воды. Смеси перемешивались в течение ночи, чтобы обеспечить надлежащую экстракцию лекарственного средства с ленты и с кожи.

Анализ образцов

Содержание пенцикловира и ацикловира в различных образцах определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии

(Agilent HP 1100) на фазовой колонке Waters Spherisorb 5 мкм ODS2 (4,6 Ч 250 мм, аналитический картридж PSS839540) при температуре 35° С и скорости потока мобильной фазы (смесь метанола и 0,1 М ацетатно-аммонийного буфера с рН 6,0 в соотношении 1 : 10 (об./об.)) 1 мл с УФ-детектированием при длине волны 254 нм. Образец непосредственно инжестрировался в колонку в объеме 50 мкл. Концентрации лекарственных средств определяли по стандартным кривым содержания пенцикловира или ацикловира в диапазоне от 10 до 50 нг/мл, полученным для химически чистых соединений, растворенных в ФБСР с рН 7,4, который был растворителем, используемым в рецепторной фазе. Максимальная концентрация растворенного вещества составляла 0,9 мг/мл для пенцикловира и 0,7 мг/мл для ацикловира. Время удерживания составило 6,7 мин для пенцикловира и 5,1 мин для ацикловира. Предел количественного определения (LOQ) для обоих препаратов составлял 7 нг/мл.

Молекулярное моделирование

Характеристики химической структуры пенцикловира и ацикловира оценивали с помощью внутренней веб-системы компании CHEMINFORMATICS в программе CORINA. Генерирование и отображение свойств молекулярной поверхности позволили обнаружить те части молекул, которые вовлечены в гидрофобные или гидрофильные взаимодействия [4].

Вестерн-блоттинг

Образец кожи от одного донора промывали мыльной водой с использованием ватных палочек через 24 ч после аппликации крема. Верхний слой рогового слоя удаляли с помощью липкой ленты (3 М «Скотч» № 550) и анализировали отдельно. Дополнительные слои рогового слоя удаляли последовательным наложением до 12 липких лент. После сбора всех ленточных соскобов первую и вторую ленты помещали в отдельные флаконы. После этого третью и четвертую ленты объединяли в одном флаконе, а последнюю помещали отдельно в еще один флакон. В флакон добавляли ледяной лизирующий буфер (20 мМ Трис-НСl; 2 мМ ЭГТА; 2 мМ ЭДТА; 30 мМ NaF; 30 мМ Na₄O₇P₂; 2 мМ Na₃VO₄; 1 мМ [4-(2-аминоэтил)бензенсульфонилфторид] (АЭБСФ); 10 мкг/мл леупептина; 4 мкг/мл апротинина; 1 % Тритон X-100; рН 7,4) в объеме 250 мкл/ленту, затем флакон оставляли на 10 мин на льду, а после этого перемешивали на вортексе. Отбирали надосадочную жидкость, которая сохранялась в течение ночи при температуре -20° С. Концент-

рации белков измеряли с помощью метода количественного определения белков с использованием бицинхониновой кислоты (БХК) (компания Pierce).

10 мкм образца белка, соответствующие 3 мкм белка из лизата ленточных соскобов, были выделены с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с 10 % натрия додецилсульфатом и помещены на мембраны из поливинилидена дифторида («Иммобилон-П» [Immobilon-P], производства компании Millipore, США). Мембраны были заблокированы инкубацией вместе с Трис-буферным солевым раствором (50 мМ Трис, 150 мМ NaCl), содержащим 0,2 % (об./об.) «Нонидет Р-40» и 5 % (м./об.) обезжиренного сухого молока, в течение 30 мин при комнатной температуре. В течение ночи мембраны выдерживались при температуре 4 °С с моноклональными антителами к кератину 5 человека, полученными от мышей (Millipore) (1 : 20 000), а затем — с вторичным антителом к человеческому IgG, полученным от коз и конъюгированным с пероксидазой хрена (1 : 20 000) (Transduction Laboratories, США) в течение 1 ч при комнатной температуре. Мембраны трижды промывались Трис-буферным солевым раствором, содержащим 0,2 % (об./об.) «Нонидет Р-40», и комплексы «антиген — антитело» выявляли с помощью метода «Super Signal Substrate» (компания Pierce). Идентифицированные белковые связи определяли с помощью видеоденситометра и программного обеспечения «ImageQuant» (Molecular Dynamics, США)

Статистический анализ

Для определения Р-значения для различий между кремом пенцикловира и кремом ацикловира был выполнен непарный t-тест Стьюдента. За статистически значимое было принято Р-значение менее 0,05.

Результаты

Через 24 ч воздействия препаратов на кожу кремы были смыты с кожи, при этом количество крема ацикловира, оставшегося в смывной воде, было в 6 раз больше, чем количество крема пенцикловира, — 245 мкг/см² по сравнению с 40 мкг/см² соответственно (данные не показаны). Эти значения отображают количество препарата, не всосавшегося в кожу.

Совокупное количество каждого препарата, проникшее в кожу, представлено на рис. 2А. При нанесении на кожу ацикловира в виде 5 % крема наивысшие концентрации ацикловира обнаружены в ленте 1 (0,88 мкг/см²), в то время как в следующем по глубине слое кожи (лента 2) пре-

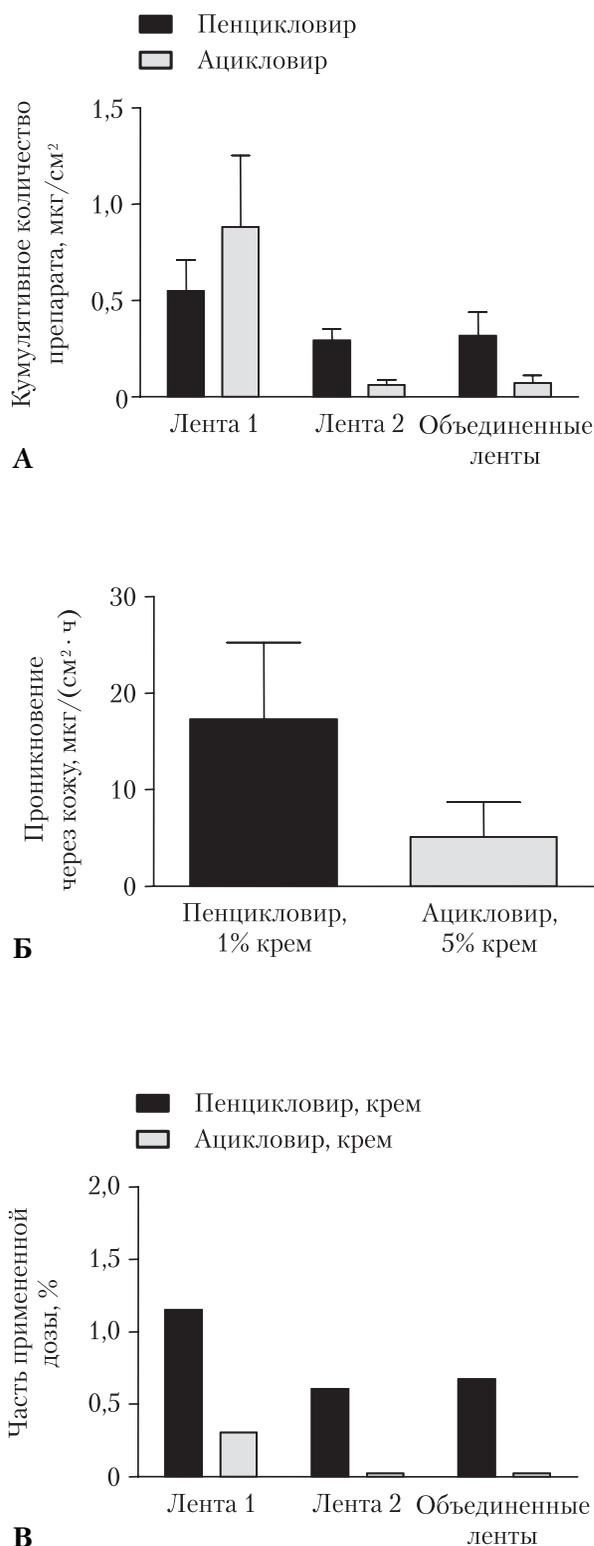


Рис. 2. Сравнение концентраций препаратов, выявленных в ленточных соскобах (А) и выраженных в виде проникновения через кожу (Б) либо с поправкой на примененную дозу (В) через 24 ч после нанесения 1 % крема пенцикловира и 5 % крема ацикловира на иссеченную кожу человека (Представленные значения соответствуют средним величинам от 11 реплик со стандартной погрешностью среднего)

парат обнаруживался в статистически значимо меньшей концентрации, чем пенцикловир при применении 1 % крема (таблица; $p = 0,002$). В материале объединенных лент ацикловира было найдено в 4,5 раза меньше, чем пенцикловира. Это различие приближалось к статистической значимости ($p = 0,07$). Концентрация пенцикловира в виде 1 % крема в соскобе первой ленты составила 0,55 мкг/см², в то время как анализ соскобов следующих по глубине слоев кожи показал содержание пенцикловира на уровне 0,29 мкг/см² в ленте 2 и 0,32 мкг/см² в материале объединенных лент (с ленты 3 до ленты 7; см. рис. 2А). Общая концентрация препарата в материале объединенных лент могла включить все его содержание в эпидермисе, учитывая данные относительно того, что через 3 ч продолжительности эксперимента эпидермис отслаивался вместе с роговым слоем [22].

Через 24 ч количество пенцикловира, проникшего через кожу из 1 % крема, было в 3,4 раза выше, чем количество ацикловира из 5 % крема (0,41 по сравнению с 0,12 мкг/см²; см. таблицу), что обусловило проникновение препаратов через кожу на уровне соответственно 17 и 5 нг/(см² · ч), как отображено на рис. 2Б.

Когда эти результаты сравнивали для эквивалентных доз, обнаруживалось, что пенцикловира из 1 % крема проникает через кожу в 16,7 раз

больше, чем ацикловира (проникновение ограничивалось преимущественно поверхностным слоем кожи). Это различие характеризовалось тенденцией в сторону статистической значимости ($p = 0,06$; рис. 2В, таблица). Статистически значимо большее количество пенцикловира выявлялось в ленточных соскобах более глубоких слоев кожи, таких как лента 2 ($p = 0,002$) и материал объединенных лент ($p = 0,04$). Различия между содержанием пенцикловира и ацикловира в дерме были близки к статистической значимости ($p = 0,06$; см. рис. 2В, таблицу). Проникновение через иссеченную кожу человека достигало 3,3 % использованной дозы для пенцикловира и 0,2 % для ацикловира.

Молекулярное моделирование позволило сгенерировать и отобразить такие свойства молекулярной поверхности, как электростатический потенциал, липофильный потенциал или площадь полярной поверхности, обнаружив те части молекулы, которые вовлечены в гидрофобные или электростатические взаимодействия или которые могут обусловить различия в биодоступности препаратов. Таким образом, это программное обеспечение химического моделирования было использовано для сравнения ацикловира и пенцикловира, известных как гидрофильные вещества. Распределение поверхностного потенциала в этих молекулах очень схоже, однако рас-

Таблица. Сравнение количества противовирусных препаратов, содержание которых обнаружено в разных участках кожи

Показатель	Пенцикловир, крем (П)	Ацикловир, крем (А)	Отношение П/А	Статистическая значимость (p)
Количество препарата, мкг/см²				
Лента 1	0,55 ± 0,16	0,88 ± 0,3	0,6	0,42
Лента 2	0,29 ± 0,06	0,06 ± 0,03	4,9	0,002
Материал объединенных лент	0,32 ± 0,12	0,07 ± 0,04	4,5	0,07
Эпидермис	1,15 ± 0,35	1,01 ± 0,04	1,1	0,32
Дерма (остаточный ленточный кожный соскоб)	0,10 ± 0,04	0,07 ± 0,04	1,4	0,63
Проникновение через кожу (рецепторная фаза)	0,41 ± 0,19	0,12 ± 0,10	3,4	0,18
Часть примененной дозы, %				
Лента 1	1,15 ± 0,41	0,30 ± 0,11	3,8	0,06
Лента 2	0,61 ± 0,16	0,02 ± 0,01	29,1	0,002
Материал объединенных лент	0,67 ± 0,31	0,02 ± 0,01	32,3	0,04
Эпидермис	2,4 ± 0,9	0,3 ± 0,1	7,0	0,3
Дерма (остаточный ленточный кожный соскоб)	0,17 ± 0,07	0,02 ± 0,01	9,1	0,06
Проникновение через кожу (рецепторная фаза)	0,68 ± 0,33	0,04 ± 0,03	16,7	0,06

Примечание. Представленные значения соответствуют средним величинам от 11 реплик со стандартной погрешностью среднего. Чрескожное всасывание пенцикловира и ацикловира из лекарственных форм в виде кремов в кожу человека *in vitro* выражено в виде совокупного проникновения и с поправкой на примененную дозу.

пределение гидрофобности демонстрирует два участка молекулы ацикловира с более выраженной гидрофобностью (рис. 3).

Обсуждение

Измерение *in vitro* проникновения препаратов через расщепленные лоскуты кожи человека позволяет оценить пассивную диффузию молекулы в кожу и через кожу в резервуар с жидкой фазой, симулирующий капилляры дермы. На проникновение препарата через кожу влияют несколько факторов, среди которых характер высвобождения действующего вещества из лекарственной формы, его проникновение в слои рогового слоя (10–20 мкм) и его диффузия через роговой слой в различные слои эпидермиса (100 мкм) и дермы (1200 мкм) для достижения циркуляторного русла, симулированного резервуаром с жидкостью.

При сравнении эквивалентных доз крема пенцикловира и крема ацикловира отмечалась тенденция в пользу более выраженного чрескожного проникновения пенцикловира по сравнению с ацикловиrom. Эти результаты указывают на бо-

лее эффективное высвобождение пенцикловира из крема и его проникновение через роговой слой. Обе лекарственные формы содержат примерно 40 % пропиленгликоля (в 5 % креме ацикловира — препарате «Зовиракс» — содержится 40 % пропиленгликоля, а в 1 % креме пенцикловира — препарате «Фенистил Пенцивир» — содержится 43 % пропиленгликоля), который широко используется в качестве соразтворителя и вещества, улучшающего проникновение препарата через кожу [28]. Этот жирный спирт, который хорошо диффундирует через роговой слой [28], может изменять свойства этой мембраны, обуславливая улучшение распределения препарата в тканях, особенно пенцикловира, в то время как дальнейшее проникновение ацикловира в рецепторную жидкость могло нарушаться. Это различие между структурно родственными полярными молекулами может объясняться самой лекарственной формой, а также наличием гидрофобных участков в структуре молекулы ацикловира, как было определено при молекулярном моделировании. Эти фрагменты могут взаимодействовать с гидрофобными структурами в ро-

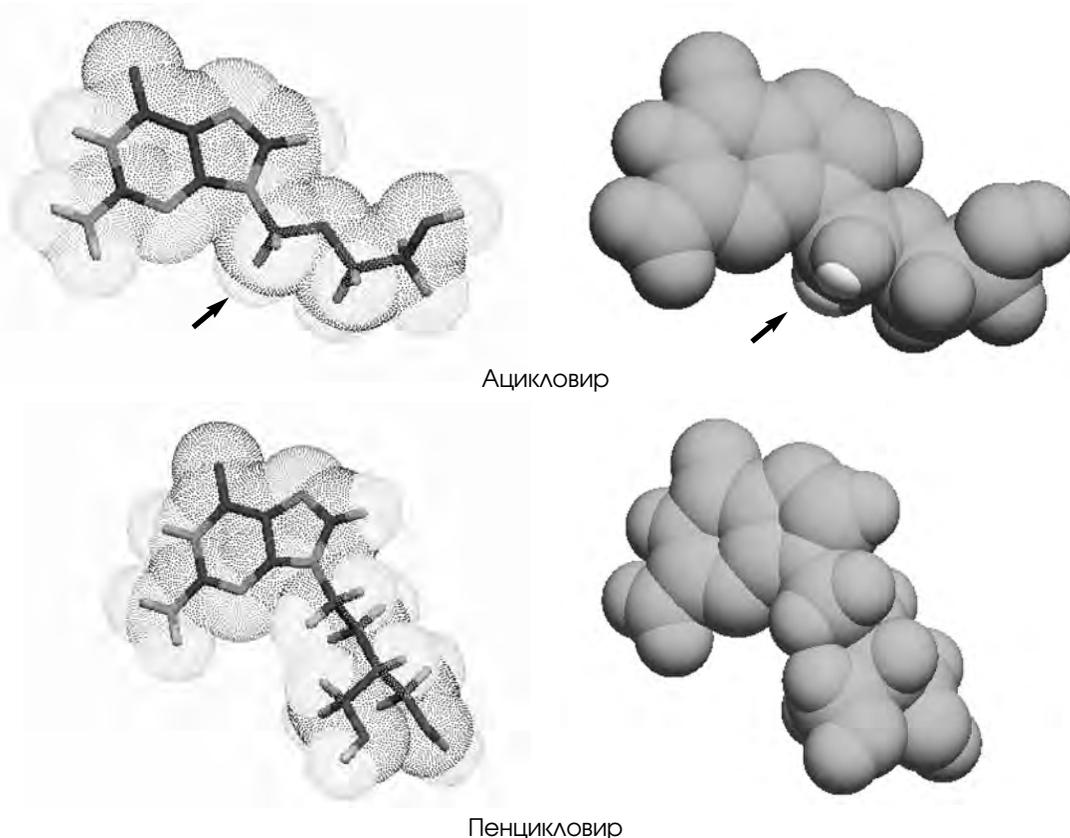


Рис. 3. **Отображение свойств молекулярной поверхности ацикловира и пенцикловира, определенных с помощью молекулярного моделирования** (Этот метод обнаруживает части молекулы, которые вовлечены в гидрофобные или электростатические взаимодействия, которые могут обусловить различия в биодоступности препаратов. Темным цветом указаны гидрофильные участки, светлым — гидрофобные фрагменты молекулы, обозначенные стрелками)

говом слое кожи, что препятствует дальнейшему проникновению препарата в кожу. Сообщалось о том, что увеличение липофильности используется для уменьшения системной абсорбции, что было показано для кортикостероидов [21]. Гидрофильные участки пенцикловира могут не взаимодействовать с этими гидрофобными структурами, тем самым давая возможность растворителю свободно «влечь» за собой пенцикловир между корнеоцитами рогового слоя в пределах гидрофильного участка, который является парацеллюлярным путем проникновения препарата (см. рис. 3) [13, 14].

Методика анализирования соскобов, полученных с помощью липкой ленты, позволяет измерять концентрацию препарата в роговом слое путем повторного наложения липкой ленты на образец кожи — обычно от 10 до 15 раз [17]. Сообщалось, что при этой экспериментальной методике после трехчасового периода роговой слой кожи легко отслаивается от дермы, в том числе со всеми остаточными слоями эпидермиса [19, 22]. Оставался открытым вопрос о том, можно ли обнаружить на ленточных соскобах базальные клетки при использовании наших экспериментальных условий, при которых соскоб с помощью липкой ленты выполнялся через 24 ч после применения продукта. Учитывая что кератин 5 специфически экспрессируется в базальных клетках эпидермиса [18], был выполнен вестерн-блотинговый анализ с использованием моноклонального антитела против этого белка. Как показано на рис. 4, эта методика обеспечивала появление уникальной узкой полоски 60 кДа при тестировании материала образцов объединенных лент (на дорожках 3 и 4) и лишь очень слабых полосок такого же размера при тестировании образцов лент 1, 2 и последней ленты (на дорожке 5). Эта полоска соответствует известной молекулярной массе кератина 5, составляющей 58 кДа.

Эти результаты подтверждают, что базальные клетки были удалены при соскобах с помощью липкой ленты и обнаруживались преимущественно в более глубоком слое эпидермиса. Таким образом, концентрации из расчета на площадь пенцикловира в материале образцов объединенных лент были преобразованы в концентрации из расчета на объем с использованием расчетной глубины эпидермиса 100 мкм [17], что позволило получить концентрацию в 60 раз выше той, которая *in vitro* обеспечивала ингибирующий эффект на ВПГ-1 с IC₅₀ 0,5–0,8 мкг/мл, как сообщалось А. Weinberg [26]. Это указывает на то, что пенцикловир может быть высокоэффективным в уменьшении вирусной нагрузки в инфицирован-

ных клетках базальных слоев эпидермиса по сравнению с поверхностными слоями эпидермиса, представленными роговым слоем.

Остается открытым вопрос о том, могут ли наблюдавшиеся различия в концентрациях этих двух препаратов в различных слоях кожи объясняться разными периодами полужизни ацикловира (0,7–1 ч) и пенцикловира (10–20 ч) в межклеточной жидкости [3, 9, 16]. Поскольку иссеченные фрагменты кожи замораживались перед использованием, эта ткань может не быть жизнеспособной из-за недостаточного метаболизма и активности ферментов [27]. Соответственно, в экспериментальных условиях настоящего исследования это исключает, что вирусная тимидинкиназа может быть активной и фосфорилировать оба препарата, которые удерживались бы в таком случае в клетках [3]. В дальнейшем может представлять интерес выполнение исследования со свежей и жизнеспособной иссеченной кожей, инфицированной ВПГ-1 или неинфицированной, для оценки вклада активности вирусных ферментов в биодоступность препаратов в более глубоких слоях эпидермиса, в которых находятся целевые клетки.

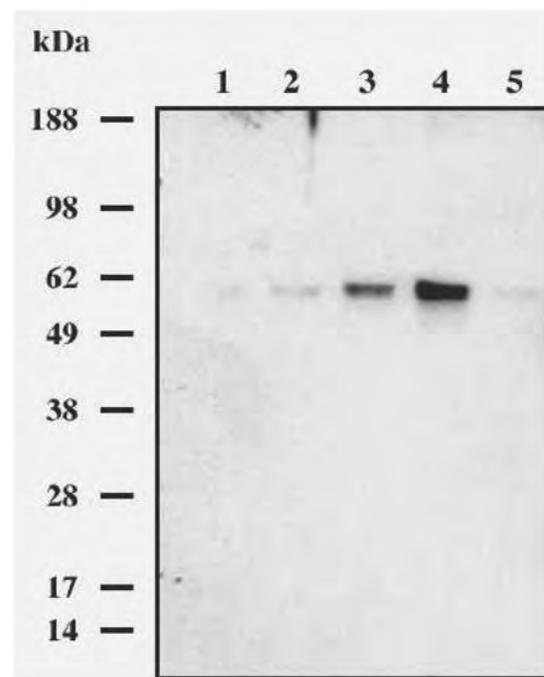


Рис. 4. Кератин 5 в ленточных соскобах иссеченной кожи человека, обработанной 1 % кремом пенцикловира, был обнаружен с помощью вестерн-блоттинга (В образце ленты 1 на дорожке 1, в образце ленты 2 на дорожке 2 и в образце последней ленты на дорожке 5 сигнал полоски 60 кДа был слабым по сравнению с сигналом этой полоски в материале образцов объединенных лент на дорожках 3 и 4)

Выводы

В этой *in vitro* модели, где изучалась пассивная диффузия двух гидрофильных препаратов, используемых в сравнимых лекарственных формах, было показано, что оба крема обеспечивают поступление лекарственного препарата в более глубокие слои эпидермиса кожи, где находятся целевые базальные клетки, как было определено с помощью экспрессирования специфического белка — кератина 5. Молекулярное моделирование позволило впервые выявить различия между молекулами ацикловира и пенцикловира по свойствам их поверхностей. Эти данные могут свидетельствовать в поддержку того, что пенцикловир проявляет тенденцию к

более выраженному парацеллюлярному проникновению через роговой слой, что обуславливает тенденцию к достижению более высоких концентраций препарата в более глубоких слоях эпидермиса.

Поскольку свойства проницаемости рогового слоя в нежизнеспособной коже человека остаются неизменными, результаты данного исследования могут быть экстраполированы на реальные условия применения этих препаратов. Применение крема в продромальной стадии заболевания, когда кожа выглядит непораженной, может обеспечить доставку препарата на уровень базальных клеток, где можно обнаружить ВПГ-1 при лабиальном герпесе.

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

Список литературы

1. Brazzini B., Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2002.— Vol. 3.— P. 47–58.
2. Bronaugh R.L., Stewart R.F., Simon M. Methods for in vitro percutaneous absorption studies. vii: use of excised human skin // *J. Pharm. Sci.*— 1986.— Vol. 75.— P. 1094–1097.
3. Earnshaw D.L., Bacon T.H., Darlison S.J. et al. A mode of antiviral action of penciclovir in mrc-5 cells infected with Herpes simplex virus type 1 (HSV-1), HSV-2, and Varicella-zoster virus // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1992.— Vol. 36.— P. 2747–2757.
4. Ertl P., Muhlbacher J., Rohde B., Selzer P. Web-based cheminformatics and molecular property prediction tools supporting drug design and development at Novartis // *SAR QSAR Environ. Res.*— 2003.— Vol. 4.— P. 321–328.
5. Franz T.J. Kinetics of cutaneous drug penetration // *Int. J. Dermatol.*— 1983.— Vol. 22.— P. 499–505.
6. Gold D., Corey L. Acyclovir prophylaxis for Herpes simplex virus infection // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1987.— Vol. 31.— P. 361–367.
7. Guy R.H., Carlstrom E.M., Bucks D.A. et al. Percutaneous penetration of nicotines: in vivo and in vitro measurements // *J. Pharm. Sci.*— 1986.— Vol. 75.— P. 968–972.
8. Hamuy R., Berman B. Treatment of Herpes simplex virus infections with topical antiviral agents // *Eur. J. Dermatol.*— 1998.— Vol. 8.— P. 310–319.
9. Hayden F.G. Antimicrobial agents-antiviral agents (non-retroviral) Tenth edition. Mc Graw Hill Medical Publishing Division New-York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sidney, Toronto; 2001.
10. Jarvis C.A., McGuigan C., Heard C.M. In vitro delivery of novel, highly potent anti-Varicella zoster virus nucleoside analogues to their target site in the // *Pharm. Res.*— 2004.— Vol. 21 (6).— P. 914–919.
11. Kleymann G. Novel Agents and Strategies to Treat Herpes Simplex Virus Infections // *Expert Opin Investig Drugs.*— 2003.— Vol. 12.— P. 165–183.
12. Marzulli E.N. Barriers to skin penetration // *J. Invest. Dermatol.*— 1962.— Vol. 39.— P. 387–393.
13. Menon G.K., Elias P.M. Morphologic basis for a pore-pathway in mammalian stratum corneum // *Skin. Pharmacol.*— 1997.— Vol. 10.— P. 235–246.
14. Moser K., Kriwet K., Naik A. et al. Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro // *Eur. J. Pharm. Biopharm.*— 2001.— Vol. 52.— P. 103–112.
15. Raborn G.W., Martel A.Y., Lassonde M. et al. Effective treatment of Herpes simplex labialis with penciclovir cream: combined results of two trials // *J. Am. Den. Assoc.*— 2002.— Vol. 133.— P. 303–309.
16. Reusser P. Herpesvirus resistance to antiviral drugs: a review of the mechanisms, clinical importance and therapeutic options // *J. Hosp. Infect.*— 1996.— Vol. 33.— P. 235–248.
17. Rolland A. Localization of drugs in the skin. in vitro percutaneous absorption: principles, fundamentals and applications / Ed. by R.L. Bronaugh, H.I. Maibach.— CRC Press Boca Raton, 1991.— P. 137–156.
18. Van de Sandt J., Roguet R., Cohen C. et al. The use of human keratinocytes and human skin models for predicting skin irritation // *Atla.*— 1999.— Vol. 27.— P. 723–743.
19. Schaefer H., Redelmeier T.E. Structure and dynamics of the skin barrier. Skin barrier: principles of percutaneous absorption.— Karger Basel, 1996.— P. 1–42.
20. Skin absorption — in vitro method. Organisation for Economic Cooperation and Development.— Guideline 428.— 2004.
21. 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. Topical Penciclovir Collaborative Study Group // *JAMA.*— 1997.— Vol. 277.— P. 1374–1379.
22. Surber C., Schwarb F.P., Smith E.W. Tape-stripping technique // *J. Toxicol. Cut. Ocul. Toxicol.*— 2001.— Vol. 20.— P. 461–474.
23. Visalli R.J., Courtney R.J., Meyers C. Infection and replication of Herpes simplex virus type 1 in an organotypic epithelial culture system // *Virology.*— 1997.— Vol. 230.— P. 236–243.
24. Wagner H., Kostka K.H., Lehr C.M., Schaefer U.F. Drug distribution in human skin using two different in vitro test systems: comparison with in vivo data // *Pharm. Res.*— 2000.— Vol. 17.— P. 1475–1481.
25. Wagner H., Kostka K.H., Lehr C.M., Schaefer U.F. Human skin penetration of flufenamic acid: in vivo/in vitro correlation (deeper skin layers) for skin samples from the same subject // *J. Invest. Dermatol.*— 2002.— Vol. 118.— P. 540–544.
26. Weinberg A., Bate B.J., Masters H.B. et al. In vitro activities of penciclovir and acyclovir against Herpes simplex virus types 1 and 2 // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1992.— Vol. 36.— P. 2037–2038.
27. Wester R.C., Christoffel J., Hartway T. et al. Human cadaver skin viability for in vitro percutaneous absorption: storage and detrimental effects of heat-separation and freezing // *Pharm. Res.*— 1998.— Vol. 15.— P. 82–84.
28. Williams A.C., Barry B.W. Penetration enhancers // *Adv. Drug. Deliv. Rev.*— 2004.— Vol. 56.— P. 603–618.

N. Hasler-Nguyen, D. Shelton, G. Ponard, M. Bader, M. Schaffrik, P. Mallefet

Оцінка *in vitro* шкірного проникнення протівірусних препаратів 1 % крему пенцикловіру та 5 % крему ацикловіру, які використовуються для лікування інфекції, спричиненої вірусом простого герпесу

Інфекція, спричинена вірусом простого герпесу, є поширеною та убіквітарною інфекцією шкіри, що зумовлює пошкодження шкіри і слизових оболонок, яке називають «лихоманкою» на губах (лабіальний герпес), або «пухирцевим лишаєм». У цьому дослідженні оцінено *in vitro* шкірне проникнення і пенетрацію в шкіру пенцикловіру та ацикловіру з «комерційних» препаратів у вигляді кремів для лікування лабіального герпесу («лихоманки» на губах) з використанням зразків нежиттєздатної шкіри людини (взятої в ділянці живота), на які впливали 5 % кремом ацикловіру або 1 % кремом пенцикловіру в кількості 5 мг/см². Після 24-годинної аплікації крему зі зразків було змито надлишок крему і пошарово знято роговий шар шкіри за допомогою послідовних зскрібків липкою стрічкою. Визначено кількість діючої речовини препаратів, що проникла у шкіру, а також змитого крему, крему в стрічкових шкірних зскрібках і крему, що залишився у шкірі. Для оцінки фізико-хімічних відмінностей між препаратами використано молекулярне моделювання. Вестерн-блотинг дав можливість визначити, чи можна виявити в різних стрічкових шкірних зскрібках маркер базальних клітин — кератин 5. Аплікація 1 % крему пенцикловіру зумовила вищі концентрації лікарського препарату в глибших шарах епідермісу, а також більш значне проникнення препарату через шкіру. Молекулярне моделювання продемонструвало два фрагменти молекули ацикловіру з більше вираженою гідрофобністю. Маркер базальних клітин кератину 5 визначався у стрічкових зскрібках глибших шарів шкіри, що підтверджувало досягнення своїх цільових клітин обома препаратами. 1 % крем пенцикловіру відрізняється тенденцією до більш вираженої дифузії препарату через роговий шар шкіри в глибші шари епідермісу, де він може досягти цільових базальних клітин в ефективній терапевтичній концентрації. Незначні розбіжності у властивостях поверхонь цих двох молекул також можуть певним чином впливати на краще проникнення пенцикловіру через епідерміс до глибших базальних клітин.

N. Hasler-Nguyen, D. Shelton, G. Ponard, M. Bader, M. Schaffrik, P. Mallefet

Evaluation of the *in vitro* skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1 % cream and acyclovir 5 % cream used to treat herpes simplex virus infection

Herpes simplex virus infection (HSV) is a common and ubiquitous infection of the skin which causes mucocutaneous lesions called cold sores (herpes labialis) or fever blisters. It is estimated that approximately 80 % of the population worldwide are carriers of the Herpes simplex virus, approximately 40 % suffer from recurrent recurrent infections. This study evaluates the *in vitro* skin permeation and penetration of penciclovir and acyclovir from commercialized creams for the treatment of herpes labialis (cold sores), using non viable excised human abdominal skin samples, which were exposed to 5 mg/cm² of acyclovir 5 % cream or penciclovir 1 % cream. After 24 h of cream application, excess cream was washed off and layers of stratum corneum were removed by successive tape stripping. Amounts of active ingredients having penetrated through the skin were measured, as well as the amounts in the washed-off cream, in skin strips and creams remaining in the skin. Molecular modelling was used to evaluate physicochemical differences between the drugs. Western blot analysis enabled to determine whether the marker of basal cells keratin 5 could be detected in the various tape strips. Application of penciclovir 1 % cream yielded higher concentration of drug in the deeper layers of the epidermis as well as a higher drug flux through the skin. Molecular modelling showed two higher hydrophobic moieties for acyclovir. Presence of the basal cell marker keratin 5 was underscored in the deeper tape strips from the skin, giving evidence that both drugs can reach their target cells. Penciclovir 1 % cream has the tendency to facilitate the diffusion of the drug through the stratum corneum into the deeper epidermis layers, in which it could reach the target basal cells at effective therapeutical concentration. The small difference in the surface properties between both molecules might also contribute to favour the passage of penciclovir through the epidermis into the deeper basal cells. □



Б.Г. Коган, Е.А. Верба

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Новые подходы в комбинированном лечении акне: взгляд на проблему с точки зрения практического здравоохранения

Ключевые слова

Угревая болезнь, азитромицин, амоксициллин, клавулановая кислота, «Акнестоп», генерические препараты, комбинированное лечение, комплексный подход.

Угревая болезнь (акне) и акнеподобные дерматозы занимают лидирующие места по распространенности среди хронических заболеваний кожи человека [1]. Сегодня акне рассматривают как хроническое заболевание сальных желез и волосяных фолликулов, которое представляет собой непростую проблему для врачей-дерматовенерологов и косметологов. Необходимость поиска новых оптимальных схем комбинированного лечения, а также широкого освещения проблем пациентов с этой патологией диктуется масштабами заболеваемости, индивидуальными особенностями возрастного контингента пациентов, упорным торпидным течением заболевания, частым рецидивированием и осложняющимся течением. Кроме того, в настоящее время выявляют новые клинические формы акне с дополнительными эндокринными патогенетическими звеньями, угревую болезнь инфекционного и паразитарного происхождения, спровоцированные различными факторами, в том числе физическими и медикаментозными [1]. Это связано с тем, что этиология и патогенез акне и акнеподобных дерматозов недостаточно изучены [1].

Хочется напомнить врачам практического здравоохранения слова Р. Gibrad, который назвал угревую болезнь «одним из краеугольных камней, о который разбиваются усилия физиологов, терапевтов и дерматологов в поисках эффективных методов лечения и объяснения непонятых аспектов этого заболевания...» [1].

Сложность проблемы заключается еще и в том, что повышенное салоотделение и комедонообразование является неизменным «атрибутом» подросткового возраста, что обусловлено особенностями пубертатных перестроек во всем организме [4]. Начальные проявления угревой болезни встречаются более чем в 90 % случаев заболевания у подростков. Но важно помнить, что понятие угревой болезни значительно шире, чем кажется на первый взгляд, так как включает разные проявления заболевания в подростковом и юношеском возрасте, угри у взрослых, а также большую группу акнеподобных высыпаний [1].

В практическом здравоохранении очень важно понимание психологической составляющей проблемы пациентов с акне. Ведь угревая сыпь даже легкой степени тяжести на видимых участках кожи значительно снижает самооценку, вызывает депрессию, тревогу. Пациенты постоянно вынуждены переживать острые и хронические стрессы. Отсюда вытекает плохая адаптация в социальной среде и все связанные с этим трудности.

Появлению угревой сыпи чаще всего предшествует жирная себорея — повышенная продукция химически измененного кожного сала. У пациентов с акне тяжелой степени уровень секреции кожного сала в два раза выше, чем при легкой степени [2].

Сальные железы расположены по всей поверхности кожи, за исключением ладоней и стоп.

Максимальная концентрация сальных желез (от 400 до 900 на 1 см²) наблюдается на коже лица, верхней половины туловища, волосистой части головы. Плотность активных сальных желез в норме составляет от 150 до 250 на 1 см² [1].

В развитии угревой сыпи имеет значение изменение гормонального статуса (гиперандрогения), нарушение саловыделения, избыточная кератинизация устьев волосяных фолликулов, интенсивная колонизация (*Propionibacterium. acnae*) в сочетании с другой микрофлорой, генетическая предрасположенность. Косметические проблемы отмечаются у 40 % больных с конглобатными или флегмонозными угрями, оставляющими грубые рубцы. В зависимости от тяжести процесса выделяют несколько степеней его выраженности. На практике обычно используют клиническую классификацию, в которой выделены четыре степени выраженности процесса:

- первая степень — характеризуется открытыми или закрытыми комедонами (*acne comedonica*);
- вторая степень — самая распространенная, помимо комедонов, отмечаются высыпания типа папул, которые превращаются в пустулезные элементы в незначительном количестве (папулопустулезная форма);
- третья степень — выраженная папулопустулезная сыпь большой распространенности (кроме лица, поражена кожа груди, спины, плечевого пояса), комедонами и немногочисленными кистами сальных желез;
- четвертая степень — особая тяжесть течения за счет формирования глубоких воспалительных узловатых инфильтратов, формирующих абсцессы и разрешающихся с образованием грубых рубцов [2].

Сегодня невозможно представить себе полноценное лечение угревой болезни без местной терапии, ведь спектр влияния на очаги поражения при акне значительно расширился с появлением эффективных наружных антибактериальных средств. Очень важно, что наружные средства, не воздействуя на организм в целом, могут оказывать влияние на возбудителей инфекции непосредственно в очагах поражения. При воспалительных проявлениях акне эффективная наружная терапия имеет очень важное значение, так как позволяет быстрее подавить размножение в очагах, чувствительных к антибиотикам патогенных бактерий, сократить риски побочных явлений и сроки приема системных препаратов *per os*, продлить сроки клинической ремиссии. Именно поэтому была поставлена цель провести эффективное комбинированное лечение пациентов с угревой болезнью несколькими антибиотиками в сочетании с

местной терапией и разбивкой алгоритма лечения на два последовательных этапа.

Цель работы — изучение эффективности лечения угревой болезни (всех четырех степеней выраженности процесса) комбинированным методом с применением последовательной комбинации отечественного антибиотика «Амоксил-К» (действующие вещества — амоксициллин и клавулановая кислота) и «Азимеда» (действующее вещество — азитромицин) производства корпорации «Артериум» и наружного препарата «Акнестоп» (крем 20 % для наружного применения, действующее вещество — азелаиновая кислота) того же производителя.

Характеристика препаратов

«Амоксил-К» — комбинированный препарат, состоящий из амоксициллина и клавулановой кислоты. Амоксициллин — полусинтетический антибиотик широкого спектра действия против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Чувствителен к β-лактамазе и распадается под ее влиянием, поэтому спектр активности антибиотика не включает микроорганизмы, которые этот фермент синтезируют.

Клавулановая кислота имеет β-лактамную структуру, подобную структуре пенициллина, но обладает важным свойством инактивировать β-лактамные ферменты, которые входят в состав микроорганизмов, резистентных к пенициллинам и цефалоспорином.

Показания к применению:

- инфекции верхних дыхательных путей, включая инфекции ЛОР-органов;
- инфекции нижних дыхательных путей, в том числе бронхиты и пневмонии;
- инфекции мочеполовой системы — циститы, уретриты, пиелонефриты;
- инфекции кожи и мягких тканей — абсцессы, воспаление ПЖК, раневые инфекции;
- инфекции зубов, в том числе дентоальвеолярные абсцессы;
- инфекции костей и суставов, включая остеомиелиты;
- другие инфекции — септический аборт, послеродовый сепсис.

Противопоказания: повышенная чувствительность к β-лактамам (пенициллину, цефалоспорино), наличие в анамнезе желтухи или дисфункции печени, связанной с приемом препарата.

Мы планировали использовать «Амоксил-К» в первые две недели лечения пациентов, то есть в начале периода обострения, а далее перейти на пероральную моноантибиотикотерапию. Поэтому наш выбор остановился на азитромицине

производства корпорации «Артериум», так как препарат представлен тем же действующим веществом (азитромицина дигидрат), что и брендовый препарат (азитромицин синтезирован в 1980 году, за создание молекулы азитромицина сотрудники компании «Плива» Габриэла Кобрехел и Слободан Докич были удостоены престижной премии Американского химического общества) [5].

Азитромицин представляет собой производное макролида эритромицина, но из-за своих особенностей структуры (дополнительный атом азота) был выделен в отдельную группу азалидов. До сих пор азитромицин остается единственным известным сегодня представителем этой новой группы антибиотиков. Для азитромицина характерен очень продолжительный период полувыведения из тканей (60 часов после применения в дозе 500 мг). Это позволяет поддерживать концентрацию, в 3–10 раз превышающую терапевтическую в течение 5 дней. Кроме того, азитромицин демонстрирует высокий уровень абсорбции и устойчивость в кислой среде, а также может транспортироваться лейкоцитами к месту воспаления [6, 7]. Побочные эффекты после применения азитромицина встречаются лишь в 10 % случаев (J. Clarke, 2001). Благодаря тому, что высокая терапевтическая концентрация азитромицина в тканях достигается после однократного приема стандартной дозы и сохраняется в местах воспаления не менее 5 суток, впервые возникла возможность эффективного лечения многих инфекций однократным приемом антибиотика внутрь (G.L. Ridgway, 1997; J. Clarke, 2001). Было продемонстрировано, что однократный прием 1,0 г азитромицина не уступает по эффективности семидневному курсу доксициклина (200 мг/сут) (S.D. Hillis, 1998) [3].

По рекомендациям Глобального альянса экспертов существенным образом пересмотрены подходы к назначению системной и местной терапии при акне. Очень важно дифференцировать показания к местной и системной терапии. Показаниями к системной терапии могут служить: тяжелая степень течения акне, тенденция к быстрому рубцеванию, отсутствие эффекта от проводимого ранее местного лечения.

При легком и среднетяжелом акне комбинации лекарственных средств наружного применения можно рассматривать как терапию первой линии. Прежде всего в списке наружных средств фигурируют топические ретиноиды, бензоила пероксид, азелаиновая кислота, топические антибиотики. За счет этих средств мож-

но активно влиять на все патогенетические звенья угревой болезни.

Наш выбор остановился на 20 % креме с азелаиновой кислотой (препарат «Акнестоп» производства отечественной фармацевтической корпорации «Артериум») не случайно.

Азелаиновая кислота нетоксична, лишена тератогенных и мутагенных свойств. Имея довольно сложный механизм действия, азелаиновая кислота имеет разностороннюю биологическую активность: имеет широкий спектр противомикробной активности и свойства природного окислителя. Также регулирует процесс эпидермальной кератинизации и ингибирует активность 5-альфа-редуктазы. Кроме того, уменьшает пигментацию (уменьшает активность меланоцитов, что приводит к осветлению патологических пигментированных участков кожи. Нормальные участки кожи не осветляются). Азелаиновая кислота оказывает выраженное воздействие на *P. acne*, на белковые структуры бактерий. Не вызывает образования устойчивых форм микроорганизмов при длительном применении.

Сильное антифлогистическое действие азелаиновой кислоты напрямую связано с ее качествами природного антиоксиданта.

Исходя из вышеизложенного, практически врачу важно понять, что азелаиновая кислота воздействует на все ведущие звенья патогенеза акне: нарушение кератинизации, нарушение биоценоза, воспаление, комедонообразование, активизация *P. acne*.

Характеристика больных

Под наблюдением находились 39 пациентов (21 мужчина и 18 женщин) с угревой болезнью преимущественно 2–3-й степени выраженности процесса. Преобладали лица юношеского возраста – 20 человек (51,2 %), остальные пациенты были в возрасте от 21 до 48 лет, и это еще раз подтверждает, что акне – не только подростковая проблема. Давность заболевания составила в среднем 3,5 года. Ранее проводимое лечение у дерматолога по месту жительства носило эпизодический характер и сводилось к применению местных лекарственных средств. Желаемый эффект не достигнут.

Большинство пациентов были настроены на короткий и эффективный курс лечения, не имея возможности длительно и упорно лечиться в течение года (напряженная учеба и работа).

Никто из пациентов ранее не применял азитромицин в какой-либо форме (таблетки, капсулы, суспензия), а также местных средств с бензойной кислотой. Кроме того, у пациентов пу-

тем опроса установлено, что аллергологический анамнез в плане непереносимости пенициллинов, цефалоспоринов не был отягощен (в прошлом использовали левомецетиновый спирт (местно) и капсулы доксициклина перорально с переменным успехом).

Все пациенты в первые две недели обострения процесса получали перорально комбинированный антибиотик «Амоксил-К» по 1 таблетке 625 мг 3 раза в сутки во время приема пищи.

Таблетки глотали целиком, не разжевывая, так как они покрыты защитной оболочкой. Параллельно в течение двух первых недель пациенты применяли местно 2 % раствор салицилового спирта (официальный) для протирания участков поражения на коже 2–3 раза в день.

С третьей недели пациенты получали лечение азитромицином на протяжении первых четырех недель в разовой дозе 500 мг 1 раз в сутки в первые три дня недели (понедельник, вторник, среда) с последующим четырехдневным перерывом.

Препарат принимали за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Следующие 4 недели доза азитромицина уменьшалась и составляла 250 мг 1 раз в сутки в течение первых трех дней недели с четырехдневным перерывом. Последние 4 недели пациентам назначали азитромицин в дозе 500 мг 1 раз в неделю (по понедельникам). Таким образом, общий курс приема азитромицина составил 12 недель.

Параллельно с третьей недели лечения пациенты утром и вечером применяли на пораженные участки 20 % крем «Акнестоп» с азелаиновой кислотой четыре месяца.

Перед использованием крема пациентам было рекомендовано тщательное промывание кожи чистой теплой водой. Крем наносили на пораженные участки тела и мягко втирали. Не допускалось попадание крема в глаза и на слизистые оболочки. Кроме того, пациентов предупреждали о возможном местном раздражении на коже в начале лечения.

Результаты и обсуждение

Целью лечения было полное клиническое разрешение воспалительных элементов акне и возможная коррекция послевоспалительных изменений, а также достижение стойкой клинической ремиссии. Оценивали также скорость регресса папулопустулезных высыпаний и уменьшение интенсивности гиперемии участков очагов поражения.

Побочные явления и осложнения оценивали на основании жалоб больных и объективного осмотра во время визитов к врачу.

Не было зарегистрировано ни одного случая индивидуальной непереносимости препаратов, а также аллергических реакций.

У 31 из 39 (79,48 %) пациентов отмечено значительное улучшение в первые 4 недели лечения с обратным развитием до 80 % папулопустулезных высыпаний. Максимальное очищение (90 %) наступало к 10-й неделе лечения. Остаточные явления (гиперпигментация кожи, незначительные рубцовые изменения) были результатами обратного развития акне. У 8 пациентов (20,5 %) обратное развитие высыпаний замедлялось, при этом наряду с подвергающимися обратному развитию старыми элементами периодически появлялись новые папулопустулезные элементы.

Из побочных эффектов следует отметить чувство дискомфорта в пищеварительном канале (метеоризм и диарея), на которое указали 7 пациентов (17,9 %). Эти явления не препятствовали дальнейшему лечению.

Следует также отметить, что высыпания на спине разрешались более медленно, так как пациенты больше внимания уделяли лицу, а обработке спины (из-за неудобства) иногда пропускали.

Выводы

Клиническое исследование свидетельствует о высокой эффективности комплексного лечения угревой болезни новой комбинацией препаратов «Амоксил-К» (действующие вещества — амоксициллин и клавулановая кислота) перорально в первые 2 недели обострения болезни с последующим подключением перорального антибиотика «Азимед» (действующее вещество — азитромицин) в течении 12 недель. Пероральная терапия сочеталась с местным применением официального 20 % салицилового спирта с дальнейшим нанесением препарата «Акнестоп» (20 % крема для наружного применения с азелаиновой кислотой).

Все пациенты прошли до конца курс лечения, что свидетельствует о грамотном подборе этапности назначения антибиотиков и местных препаратов.

Положительный результат комбинированного лечения был зафиксирован в 79,48 % случаев.

Побочные эффекты в процессе лечения встречались у 7 пациентов и составили 17,9 %, что кардинально не повлияло на выполнение пациентами алгоритма приема препаратов и не привело к прерыванию лечения.

Испытанная временем схема пульс-терапии «Азимедом» в течении 12 недель еще раз доказала свою эффективность и отличную комплаентность препарата для пациентов.

Комбінація 20 % спиртового розчину саліцилової кислоти в перші 2 тижні лікування з наступним переходом на 20 % крем для наруж-

ного застосування «Акнестоп» з азелаїновою кислотою добре зарекомендувала себе в процесі дослідження. Побічні ефекти не відзначені.

Список літератури

1. Клименко А.В., Степаненко В.І. Вугрова хвороба (акне) і акнеподібні дерматози (розацеа, демодекоз): етіологія, патогенез, клінічний перебіг та визначення перспективних підходів до диференціальної діагностики. // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 2 (29).— С. 19–28.
2. Коган Б.Г., Терлецький В.Б., Терлецький Р.В. Азитромицин в лікуванні угревої хвороби // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 2 (17).— С. 57–59.
3. Кубанова А.А., Кисина В.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем.— М.: Литера, 2005.— С. 550–552.
4. Масюкова С.А., Бекмагомаева З.С., Разумова С.А., Гунина Н.В. Акне у подростков // Новости медицины и фармации.— 2004.— № 4 (144).— С. 8–9.
5. Рациональная антибиотикотерапия в дерматовенерологии (материалы круглого стола) // Здоров'я України.— 2004.— № 7 (92).— С. 14–15.
6. Adolfo C., Fernandez-Obregon M.D. Azithromycin for the treatment of acne // Int. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 39.— P. 45–50.
7. Singhi M.K., Ghiya B.C., Dhabhai R.K. Comparison of oral azithromycin pulse with daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris // Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol.— 2003.— Vol. 69, N 4.— P. 274–276.

Б.Г. Коган, Є.А. Верба

Нові підходи у комбінованому лікуванні акне:

погляд на проблему з точки зору практичної охорони здоров'я

Встановлено високу терапевтичну ефективність комбінації системних антибіотиків «Амоксил-К» (амоксцилін та клавуланова кислота), азитромицину та 20 % крему «Акнестоп» (азелаїнова кислота) в амбулаторних умовах при вугровій хворобі 2-го і 3-го ступенів тяжкості.

B.G. Kogan, E.A. Verba

New approaches to the acne vulgaris treatment:

problem from the health care point of view

High therapeutic efficacy of the combination of systemic antibiotics *Amoksil-K* (active ingredient amoxicillin and clavulanic acid), azithromycin and 20 % cream *Acnestop* (active ingredient azelaic acid) on an out-patient basis in the acne of 2 and 3 degree of severity is established. □



Д.С. Джалилов

Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
дерматологии и венерологии
МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

Коррекция эндогенной интоксикации у больных кератодермиями

Ключевые слова

Кератодермии, эндогенная интоксикация, детоксицирующая терапия.

Значительную долю в структуре кожных заболеваний занимают ладонно-подошвенные кератодермии (ЛПК), которые сопровождаются нарушениями процесса ороговения. ЛПК подразделяют на наследственные (кератодермия Унны — Тоста, Меледа, мутилирующая кератодермия) и ненаследственные (климактерическая кератодермия, гиперкератоз ладоней и подошв, псориаз ладоней и подошв, приобретенные кератодермии) [1, 3].

Патогенез многих ЛПК малоизучен. До настоящего времени нет стройной цепочки патогенетических звеньев в представлении об этих заболеваниях [3].

В последнее время особое значение придается изучению эндогенной интоксикации при различных дерматозах, влияющей на тяжесть течения заболевания и эффективность терапии [2, 11].

Эндогенной интоксикацией сопровождаются практически все тяжелые заболевания, во многих случаях она определяет неблагоприятный исход. Эндогенная интоксикация — это накопление в тканях и биологических жидкостях эндотоксинов различного происхождения. Это могут быть продукты естественного обмена, активированные ферменты, способные повреждать ткани, медиаторы воспаления и другие биологические активные вещества [6].

Наиболее перспективным является применение в качестве маркера эндогенной интоксикации показателей содержания в крови и в других биологических жидкостях физиологически активных компонентов, имеющих среднюю молекулярную массу и названных «средними молекулами». В доступной литературе имеются сведения о развитии синдрома эндогенной интоксика-

ции (СЭИ) при различных дерматозах: экземе, вульгарных угрях, красной волчанке, псориазом, артрите, онихомикозах, красном плоском лишае и др. [2, 8, 10].

Однако до настоящего времени роль эндогенной интоксикации у больных ЛПК не изучалась, хотя эти данные позволят разрабатывать методы адекватной терапии.

Цель исследования — изучить выраженность эндогенной интоксикации у больных с различными формами ЛПК и обосновать применение глутоксима.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 52 больных ЛПК (мужчин — 16, женщин — 36) в возрасте от 3 до 60 лет с давностью заболевания от 6 месяцев до 25 лет.

У 7 (12,3 %) обследованных диагностированы наследственные формы: кератодермия Унны — Тоста — у 2 пациентов, кератодермия Меледа — у 1, мутилирующая кератодермия — у 2, кератодермия Бушке — Фишера — у 1 и кератодермия Папийона — Лефевра — у 1 больных.

В 8 (15,4 %) случаях диагностировали псориаз ладоней и подошв, в 12 (23,1 %) — климактерическую кератодермию, в 10 (17,5 %) — псориаз ладоней и подошв, в 11 (21,1 %) — гиперкератотическую экзему и у 14 (26,9 %) — приобретенные кератодермии.

Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц аналогичного возраста.

Клиническая картина ЛПК характеризовалась очаговыми или диффузными гиперкератотическими проявлениями на коже ладоней и подошв, сопровождающихся трещинами и шелушением. Субъ-

ективно больные ощущали чувство стягивания кожи, зуд и болезненность в очагах поражений.

Эндогенную интоксикацию определяли с помощью таких лабораторных тестов, как сорбционная способность эритроцитов (ССЭ) по методике А.А. Тогобаева и соавт. [9] и уровень среднемолекулярных пептидов (СМП) по методике Н.И. Габриэляна и соавт. [4].

Результаты и обсуждение

Как видно из представленных данных (таблица), наиболее выраженные изменения показателей СЭИ до лечения отмечались у больных ладонно-подошвенным псориазом. Так, показатель ССЭ был повышен по сравнению с контрольной группой: (39,5 ± 1,51) и (29,62 ± 1,69) % соответственно при p < 0,01.

Аналогичная ситуация прослеживается и по показателю СМП: (0,32 ± 0,02) и (0,215 ± 0,03) ед. экс. соответственно при p < 0,001. У больных климактерической кератодермией и гиперкератотической экземой также отмечалась эндоинтоксикация, так как показатели ССЭ и СМП были достоверно повышены по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Достоверное различие между ними выявлено по показателю ССЭ: (37,6 ± 0,94) и (37,79 ± 1,22) % соответственно при p < 0,001 и p < 0,01. У больных с наследственными и приобретенными кератодермиями показатели СЭИ были менее выражены по сравнению с другими формами, что должно учитываться при оценке патогенетических механизмов развития ЛПК.

Полученные данные эндогенной интоксикации у больных с ЛПК объясняются полиэтиологичностью заболевания и поражением некоторых систем организма, в частности иммунной.

Важная роль в патогенезе ЛПК принадлежит и активным процессам разрушения эпидермальных клеток. Вероятно, часть фрагментов клеток может непосредственно участвовать в формировании рогового слоя, в то же время высвобождающиеся при клеточной дегенерации белки могут восприниматься организмом как чужеродные и вызывать аутоиммунные нарушения, что также может вызывать в конечном итоге эндоинтоксикацию и усугублять течение заболевания. В связи с этим возникает необходимость включать в комплексную терапию ЛПК детоксицирующие препараты, а также воздействовать на этиопатогенетические моменты развития ЛПК.

Учитывая тот факт, что у больных ЛПК выявляются нарушения эндогенной интоксикации, которая сопровождается нарушениями в иммунной системе, что неоднократно было подтверждено другими авторами [7, 10], нами был разработан метод корригирующей терапии больных ЛПК с включением в комплексную терапию иммуномодулирующего средства — глутоксим.

Глутоксим является иммуномодулятором с системным цитопротекторным действием и относится к классу тиопоэтинов. Препарат оказывает стимулирующее действие на каскадные механизмы фосфатной модификации ключевых белков сигналпередающих систем, инициацию системы цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО, интерферон) [5].

Глутоксим назначали по 2 мл 1 % раствора внутримышечно через день в течение 10 дней (на курс лечения применяли 5 инъекций).

После проведенной терапии у 24 пациентов было достигнуто практически полное клиническое излечение. У 18 — значительное улуч-

Таблица. Показатели эндогенной интоксикации при различных формах ЛПК

Группа пациентов		ССЭ, %	СМП, ед. экс.
Контрольная группа (n = 10)		29,62 ± 1,69	0,215 ± 0,03
Наследственные кератодермии (n = 7)	До лечения	34,67 ± 2,32	0,31 ± 0,02
	После лечения	31,20 ± 2,12	0,26 ± 0,02*
Ладонно-подошвенный псориаз (n = 8)	До лечения	39,50 ± 1,51	0,32 ± 0,02
	После лечения	31,50 ± 1,31*	0,25 ± 0,02**
Гиперкератотическая экзема (n = 11)	До лечения	37,79 ± 1,22	0,33 ± 0,01
	После лечения	30,5 ± 1,32*	0,26 ± 0,01**
Климактерическая кератодермия (n = 12)	До лечения	37,60 ± 0,94	0,32 ± 0,01
	После лечения	30,4 ± 1,15**	0,22 ± 0,01**
Приобретенные кератодермии (n = 14)	До лечения	32,73 ± 1,41	0,29 ± 0,02
	После лечения	29,85 ± 0,91	0,23 ± 0,01**

Примечание. Различие с данными до лечения статистически значимы: * p < 0,01; ** p < 0,001.

шение с регрессом высыпаний на 60–70 %. У остальных 13 пациентов терапия привела к улучшению — уменьшению симптомов воспаления на 30–40 %. Таким образом, выраженный терапевтический результат (клиническое излечение или значительное улучшение) был получен у 78 % больных.

Следует отметить, что заметная положительная динамика по всем оцениваемым критериям наблюдалась уже в первую неделю лечения, и терапевтический эффект нарастал в процессе терапии. В течение 7–14 дней очаги полностью очищались от гиперкератотических наслоений и скопления чешуек, быстро заживали трещины и эпителизировались эрозии.

В процессе лечения яркость эритемы активно снижалась, а инфильтрация кожи регрессировала более замедленными темпами. Показатели дерматологического индекса качества жизни также имели положительную тенденцию.

Уровень качества жизни у больных с наследственными ЛПК улучшился в 1,8 раза, у больных гиперкератотической экземой — в 1,6, у больных климактерической кератодермией — в 1,9, у больных приобретенными ЛПК — в 2,9, а у больных ладонно-подошвенным псориазом — почти в 2 раза.

Надо отметить, что настоящее исследование служит не только для базисной оценки ситуации пребывания больного, но и для оценки проводимой терапии, где улучшение кожно-патологического процесса, несомненно, ведет к по-

вышению качества жизни пациентов. Все больные хорошо переносили лечение. Побочные эффекты, требующие отмены препарата, не наблюдались ни в одном случае.

Исследование показателей эндогенной интоксикации продемонстрировало, что после проведенного лечения достоверно снизились показатели ССЭ и СМП при всех формах ЛПК (см. таблицу).

Как видно из представленных данных, при всех формах ЛПК показатели эндогенной интоксикации приближались к контрольным значениям и достоверно отличались от показателей до лечения ($p < 0,01$).

Вышеизложенные факты свидетельствуют о том, что у больных с ЛПК при включении в комплекс терапии глутоксима отмечается выраженная нормализация показателей эндогенной интоксикации, что является доказательством целесообразности использования указанного средства при лечении этой категории больных, так как препарат оказывает особое детоксицирующее действие.

Выводы

Включение в комплексное лечение больных ладонно-подошвенной кератодермией иммуномодулирующего средства глутоксим оказывает выраженный терапевтический эффект, значительно улучшает качество жизни пациентов и восстанавливает показатели эндогенной интоксикации.

Список литературы

1. Абдуллаев Т.У. Клинико-генотипические особенности климактерической кератодермии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Ташкент, 2010.— 22 с.
2. Арифов С.С., Шодиев Д.Б., Кабулов Ш.М. Состояние синдрома эндогенной интоксикации у больных вильгельмовыми угрями // Мат. VIII Всерос. съезда дерматовенерологов.— М., 2001.— С. 157.
3. Бедру М.Н. Распространенность и клинический полиморфизм ладонно-подошвенных кератодермий // Вестн. дерматологии.— 2004.— № 3.— С. 51–53.
4. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при неврологических заболеваниях // Клиническая медицина.— 1981.— № 10.— С. 38–42.
5. Кожемякин Л.А. Механизмы действия препарата Глутоксим // Глутоксим. Новая идеология сопровождения антибактериальной, противовирусной и противоопухолевой терапии: Метод. мат. для врачей.— 2003.— С. 4–10.
6. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: Пособие для врачей.— СПб, 1995.— 33 с.
7. Михайленко А.А., Базанов Г.А., Покровский В.И. Профилактическая иммунология.— М.; Тверь: Триада, 2004.— 448 с.
8. Руководство по дерматокосметологии / Под ред. Е.Р. Аравийской и Е.В. Соколовского.— СПб, 2008.— 632 с.
9. Тогобаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. Оценка синдрома эндогенной интоксикации // Лабор. дело.— 1988.— № 9.— С. 22–24.
10. Убайдуллаев З.Х. Оптимизация лечения больных разноцветным лишаем с учетом эндогенной интоксикации и иммунного статуса: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Ташкент, 2012.— 19 с.
11. Mizutani H., Ohmoto Y., Rupper T.S., Shimizu M. Endogenous neutralizing anti-IL-1 alpha autoantibodies in inflammatory skin diseases: possible natural inhibitor for over expressed interleukin-1 // J. Dermatol. Sci.— 1998.— Vol. 20, N 1.— P. 63–71.

Д.С. Джалілов

Корекція ендогенної інтоксикації у хворих на кератодермії

У хворих на різні форми кератодермії вивчено показники ендогенної інтоксикації. До комплексної терапії включено імуномодулятор глутоксим, який дав виражений терапевтичний ефект за рахунок його детоксикаційної дії.

D.S. Jalilov

Correction of endogenous intoxication in patients with keratoderma

Indexes of endogen intoxication (sorbption of ability erythrocytis and level peptidis overage molecules) were studied in patients with different form of keratodermia. Immunomodulator glutoxim that have shown a positive therapeutic efficacy due to its detoxifying action was included to the complex treatment.



Л.Д. Калюжная, Е.А. Бардова

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

Дифференцированный подход к лечению рубцов

Ключевые слова

Гипертрофические, келоидные рубцы, лечение.

Травмы, оперативные вмешательства, некоторые хронические заболевания кожи, протекающие с поражением кожи и подкожной жировой клетчатки, приводят к образованию различных форм рубцов.

Образование грубых рубцов часто является причиной функциональных и косметических нарушений, нередко вызывает тяжелые психологические последствия. Экспериментальные и клинические исследования последних 15 лет существенно углубили понимание патогенетических механизмов рубцевания. Однако, несмотря на проведенные исследования и развитие рынка фармацевтической промышленности, лишь небольшая доля этих работ может служить доказательной базой для разработки алгоритмов профилактики и лечения рубцов [1–4].

Общее количество пациентов с такой патологией даже невозможно оценить. Согласно данным аналитического отдела ВОЗ, во всем мире ежегодно более 100 млн человек подвергается оперативным вмешательствам разного уровня сложности, из которых, по данным разных авторов, от 4 до 10 % склонны к образованию келоидных и гипертрофических рубцов, что сопровождается не только эстетическими и психосоциальными расстройствами для пациентов, но также может приводить к функциональным нарушениям органов [1, 4].

Известно, что рубцы — это результат замещения поврежденных собственных тканей на грубую соединительную в результате оперативных вмешательств и различных травмирующих факторов (механических, температурных, химических, ионизирующего излучения, глубокого деструктивного воспаления [3, 4, 8]. А.И. Картамы-

шев и М.М. Желтаков делили рубцы на атрофические, гипертрофические и плоские. И.М. Серебренников выделял нормотрофические, гипотрофические и гипертрофические, В.В. Юденич и В.М. Гришкевич — атрофические, гипертрофические и келоидные рубцы, А.Е. Белоусов — атрофические, гипертрофические и келоидные. Однако гипертрофические рубцы часто объединяют в общую с келоидными рубцами группу в связи с тем, что оба вида характеризуются избыточным образованием фиброзной ткани и возникают в результате неадекватного воспаления, присоединения вторичной инфекции, снижения местных иммунологических реакций, эндокринных дисфункций и др. [1–3, 7].

Почти полное отсутствие качественных эпидемиологических данных о распространенности и факторах риска образования различных типов рубцов, а также общепринятых критериев диагностики видов рубцов ограничивают возможности построения клинического прогноза течения раневого процесса и определения методов профилактики рубцевания. Терминологическая неопределенность, связанная с перекрестным употреблением и смешением смысловых значений таких терминов, как «гипертрофический рубец» и «келоид», «рубец» и «рубцовая ткань», затрудняет диагностику вида рубца, можно даже сказать, дезориентирует практического врача. В таких условиях ему очень трудно сделать мотивированный выбор тактики лечения раны и рубца [1, 2, 4, 6].

Вид и характер рубца зависит от многих факторов (особенностей травмы и проводимого лечения; генетической предрасположенности к повышенному образованию рубцовой ткани; лока-

лизации рубца; расовой принадлежности; фототипа кожи; состояния иммунной системы; заболеваний эндокринной системы и др.). Например, известно, что площадь и глубина повреждения непосредственно определяют характер рубца, что применимо не только к травмам, но и ряду воспалительных заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки. Что касается излюбленных мест локализации рубцов, наиболее подвержены формированию келоидных и гипертрофических верхняя часть спины, передняя поверхность грудины, плечи, подбородок, периоральная область, мочки ушей. В то же время на коже век, ладонях, подошвах, слизистых оболочках остаются почти незаметные рубцы. Также некоторые авторы описывают келоидную конституцию, проявляющуюся не только в аномальном течении раневого процесса, но и в гипертрофированной фиброзной реакции на любое воспаление, что может носить как аутосомно-рецессивный, так и аутосомно-доминантный характер наследования. У взрослых образуются менее заметные рубцы, чем у детей и подростков, причем у детей они всегда имеют более насыщенный цвет и остаются на длительный срок. Цвет кожи также имеет значение — люди с темной кожей более склонны к образованию келоидных и гипертрофических рубцов. Выраженность послеоперационных рубцов зависит от техники проведения операции и мастерства хирурга, но достоверно известно, что чем больше разрез отклоняется от линий наименьшего натяжения кожи, тем более выражена тенденция к образованию рубцов [3, 4].

Гистологически в рубце различают эпидермис и расположенную под ним собственно рубцовую зону, гомологичную дерме и субдермальным слоям нормальной кожи и состоящую преимущественно из рубцовой ткани.

Рубцовой тканью называют грубую волокнистую соединительную ткань, формирующуюся в результате заместительной регенерации дермы. Традиционный подход к описанию гистологической структуры рубца не предполагает дифференцирования видов рубцовой ткани. Более того, он делает бессмысленной морфологическую верификацию диагноза, так как считается, что тип, образующий рубец ткани, соответствует клиническому типу рубца [3].

Как показали результаты морфологических исследований, большинство (около 98 %) рубцов образованы сочетанием нескольких видов рубцовой ткани. Эти ткани сочетаются в рубце в различных объемных и топических соотношениях. Существует четыре вида рубцовой ткани, отличающиеся по клеточному составу, архитектонике и функциональному состоянию коллагеновых

волокон, наличие узлов незрелой ткани: нормотрофическая, гипертрофическая, келоидная, а также особый вид рубцовой ткани — фиброзно-измененная дерма.

Нормотрофическая рубцовая ткань (НРТ) отличается упорядоченным расположением пучков коллагеновых волокон, умеренно утолщенных, ориентированных параллельно поверхности эпидермиса. В популяции фибробластов доминируют зрелые клетки с умеренной или слабой функциональной активностью. По мере «старения» рубца (при его существовании более 1 года) происходит постепенное замещение коллагенобластов фиброцитами, появляется некоторое количество дистрофических клеточных форм. Для этой ткани характерно небольшое количество тонких эластических волокон. НРТ — продукт фиброзной трансформации грануляционной ткани.

Известно, что в условиях гипоксии и воспаления происходит активизация фибробластов биологически активными веществами. Появляются недифференцированные, патологические, функционально активные клетки с высоким уровнем синтеза коллагена. Образование коллагена преобладает над его распадом из-за уменьшения выработки коллагеназы, специфического фермента, разрушающего коллаген, вследствие чего развивается мощный фиброз тканей в виде гипертрофических или келоидных рубцов. Однако имеются и существенные отличия, на основании которых проводится дифференциальная диагностика между этими двумя видами рубцов.

Так, рост гипертрофического рубца начинается сразу после заживления и характеризуется образованием «плюс ткани» по площади, равной раневой поверхности. Субъективных ощущений нет. Изменение цвета рубца, от розового до белесого, происходит в те же сроки, что и у нормотрофических рубцов. Морфологическая картина также имеет существенные отличия от келоида. Известно, что синтез коллагена в келоидах приблизительно в 8 раз выше, чем в гипертрофических рубцах, что объясняет меньшее количественное содержание коллагеновых волокон в гипертрофических рубцах, а следовательно, и массу рубца. В гипертрофических рубцах клеток фибробластического ряда меньше, чем в келоидных, отсутствуют гигантские, незрелые формы, «зоны роста».

Гипертрофическая рубцовая ткань (ГРТ) образуется в результате продолжительной гиперплазии фибробластов, протекающей на фоне фиброзной трансформации грануляционной ткани или склерозирования участков дермы, сохранившихся в зоне повреждения.

Основу келоидной рубцовой ткани (КРТ) образуют иерархически организованные узлы, состоящие в «молодых», незрелых участках ткани из тонких, а в «старых» — из резко фиброзированных пучков коллагена, имеющих аркадную или циркулярную архитектуру, иногда — с признаками гиалиноза, и полиморфных клеток фибробластического ряда с выраженными признаками дисплазии. В незрелой КРТ таких клеток значительно больше, чем в «старой» келоидной ткани. Эластических волокон в КРТ нет. КРТ возникает в результате диспластической трансформации грануляционной ткани или различных видов ране сформировавшихся в данном участке рубцовых тканей [1, 2, 4, 7, 8].

В настоящее время первичную диагностику (равно как и оценку произошедших в процессе лечения изменений) проводят главным образом по немногочисленным клиническим признакам. Как правило, учитывают наличие субъективных ощущений (зуд, чувство стяжения и др.), цвет рубца, его размеры, форму и плотность. По этим же признакам, имеющим качественный («присутствует» — «отсутствует») или же количественный характер показателей (от 0 до 3 баллов), оценивают эффект лечения. Недостатком является то, что такая оценка всегда имеет субъективный характер [4–6].

Есть и другая возможная причина ошибок: между двумя точками (началом и завершением лечения) большой временной интервал, и детальное исходное состояние рубца иногда успевает забыться не только врач, но и пациент. Как уже указывалось ранее, параметр изменения объема рубца является одним из наиболее важных признаков состояния рубца и его ответа на лечение.

Методов коррекции рубцов существует много: но все они должны быть индивидуализированными с учетом вида рубца, его локализации, размеров. Чаще всего применяют комбинацию нескольких методов, но лечение считается эффективным, если при достижении оптимальной клинической картины рецидивы не возникают в течение двух лет.

Оперативные — выбор оперативной тактики зависит от зрелости и вида рубцов, локализации, площади поражения, возраста, пола и других факторов. Имеется множество видов иссечения гипертрофических и келоидных рубцов. Чаще всего применяются виды кожной пластики местными тканями: свободная, комбинированная, стебельчатая пластика, пластика кожным лоскутом на питающей ножке, свободная трансплантация.

Внутрикожные инъекции кортикостероидов производят в относительно мягкие и плоские гипертрофические и келоидные рубцы. Часто

комбинируют с другими методами лечения, например, после хирургического иссечения или в комбинации с наружной терапией или криотерапией, которые применяются для размягчения свежих рубцов.

Силиконовые пластины и пластыри предотвращают избыточное образование рубцов за счет равномерного давления, уменьшающего объем внеклеточного матрикса, и способствуют параллельному расположению коллагеновых волокон. Кроме того, давящие пластины создают на поверхности рубца парниковый эффект, что позволяет поддерживать поверхность рубца в постоянном увлажненном состоянии.

Консервативные методы эффективны в период созревания рубцов и при появлении тенденции к формированию избыточной ткани, особенно на открытых участках тела. Эти методы помогают предотвратить патологическое рубцевание, улучшить свойства рубцовой ткани. Включают комплекс медикаментозных, физических, бальнеотерапевтических и физиотерапевтических воздействий. Дифференцированный подход необходим на каждой стадии созревания рубца. На начальной стадии эффективны нейтральные наружные средства, магнитотерапия, ультра и фонофорез, на этапах формирования избыточной ткани — физиотерапия в комбинации с ферментами, на этапе уплотнения — электрофорез йодистых препаратов, ферментов. Известно, что применение консервативной терапии позволяет снизить риск хирургического вмешательства на 35–40 % [3].

Материалы и методы

На кафедре дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика было изучено применение геля «Келокод» производства Украины («Фитобиотехнологии») для наружного лечения рубцов.

Гель «Келокод» является ремоделирующим косметическим препаратом, действие которого направлено на коррекцию (осветление, размягчение) имеющихся рубцов, а также предотвращение формирования гипертрофических и келоидных рубцов.

Состав препарата способствует восполнению количества аскорбиновой кислоты, кислорода и коллагена в волокнах кожи, недостаток которых способствует поддержанию воспалительного процесса. Вещества, входящие в состав препарата — гликолевая кислота, молочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, пантенол, гидролизат протеинов плаценты, способствуют заметным изменениям в дерме, благодаря новообразованию сосудов, устранению гипоксии, улучшению трофики, ускорению

созревания незрелой ткани посредством их воздействия на фибробласты, что способствует усилению синтеза коллагена, эластина, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. Также активные компоненты препарата, такие как гиалуроновая кислота и гидролизаты коллагена, способствуют поддержанию оптимального уровня влажности на поверхности рубца, препятствуя избыточному росту и фиброзу.

В процессе дальнейшего заживления новые коллагеновые волокна и эластические волокна становятся ориентированными горизонтально, параллельно поверхности кожи. Это вызывает сокращение, увеличение плотности и натяжение кожи, в результате чего возникает эффект ее разглаживания.

Под наблюдением находилась группа из 30 человек. Пациентам было рекомендовано наносить препарат два раза в день на сухую кожу тонким слоем не менее 8 недель. Перед каждым нанесением кожу следовало тщательно вымыть водой или нейтральным мыльным раствором и высушить, затем втереть небольшое количество геля в пораженную область и дать высохнуть. При необходимости излишек геля убирают. Гель должен быть нанесен настолько тонким слоем, чтобы через короткое время он мог высохнуть и образовать долговременную эластичную нелипкую пленку.

Продолжительность наблюдения за пациентами составляла 6 мес.

Результаты и обсуждение

Степень выраженности воспалительных явлений и субъективных ощущений оценивали по шкале, приведенной в табл. 1.

Согласно данным клинического наблюдения, «Келокод» оказывает местное противовоспалительное, регенерирующее, успокаивающее действие, которое выражается в нормализации кератинизации, приводит к выравниванию микро-рельефа кожи, способствует репарации поврежденной ткани.

Анализ динамики регресса воспалительных явлений и субъективных ощущений показывает относительное улучшение после 1,5 мес и 3 мес применения препарата.

Результаты осмотра пациентов через 1,5 и 3 мес приведены в табл. 2.

Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. В редких случаях возможна гиперемия, зуд. При возникновении обильной гиперемии рекомендуется промыть область нанесения 1 % раствором натрия гидрокарбоната. Используется только для наружного применения. Не рекомендуется использовать на открытых ра-

Таблица 1. Шкала оценки выраженности воспалительных явлений и субъективных ощущений

Признак	Баллы
Нет	0
Умеренная	1
Выраженная	2
Нет	0
Умеренный	1
Выраженный	2
Нет	0
Слабая	1
Умеренная	2
Выраженная	3
Нет	0
Слабый	1
Умеренный	2
Выраженный	3
Норма	0
Гипопигментация	1
Гиперпигментация	2
Норма	0
Розовый	1
Красный	2
Нормальная	0
Мягкая	1
Упругая	2
Твердая	3
Нормотрофический	0
Гипотрофический	1
Гипертрофический	2

Таблица 2. Результаты осмотра пациентов через 1,5 и 3 мес

Признак	В день применения	Через 1,5 мес	Через 3 мес
Гиперемия	1,6	0,5	0
Отек	1,1	0	0
Боль	1,5	0	0
Зуд	2,2	1	0,5
Пигментация	1,6	0,8	0,2
Эластичность	2,3	1,1	0,5



Рис. 1. Больная А. Атрофический рубец после ожога кислотой (А) и через 2 мес после начала монотерапии препаратом «Келокод» (Б)



Рис. 2. Больной С. Гипертрофический рубец. До лечения (А) и через 2 мес после комбинированного лечения препаратом «Келокод» и инъекции кортикостероидов в ткань рубца (Б)

нах до завершения процесса эпителизации и на инфицированных участках, а также под окклюзивную повязку. В летний период и в случае нахождения пациента под воздействием прямых солнечных лучей гель «Келокод» рекомендуется применять в вечернее время.

Также возможно применение геля под фонофорез.

Результаты клинического наблюдения показали, что гель «Келокод» на ранних стадиях формирования рубца оказывает местное противовоспалительное, регенерирующее действие, что выражается в нормализации процессов за-

живления и более благоприятном протекании первой фазы рубцевания (рис. 1, 2).

Применение геля «Келокод» обеспечивает нормализацию дальнейших процессов созревания и формирования рубцов, позволяя предупредить образование гипертрофических и келоидных рубцовых изменений.

Выводы

Хорошая переносимость, удобство применения и безопасность, отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать гель «Келокод» в практике дерматолога и дерматокосметолога.

Список літератури

1. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Попов С.В. Современные технологии лечения пострадавших от ожогов // Мат. междунар. конф. «Современные вопросы лечения термических поражений кожи и их последствий». — Донецк, 2005. — С. 114—116.
2. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология. — 2003. — С. 284—306.
3. Владимиров В.И., Владимирова О.В., Лаврешин П.М. Применение препарата «Галадерм» для профилактики патологического рубцевания // Клиническая дерматология и венерология. — 2009. — № 4. — С. 80—82.
4. Юцковская Я.А., Тарасенкова М.С., Наумчик Г.А. и др. Постоперационная профилактика патологических руб-
5. цов кожи в практике косметологии и пластической хирургии. — 2010. — № 1 (7). — С. 51—54.
6. Lee T.Y., Chin G.S., Kim W.J. et al. Expression of transforming growth factor beta-1, -2 and -3 proteins in keloids // Ann. Plast. Surg.— 1999.— Vol. 43 (2).— P. 179—185.
7. Liu W., Wang D.R., Cao Y.L., TGF-beta: a fibrotic factor in wound scarring and a potential target for anti-scarring gene therapy // Curr. Gene Ther.— 2004.— Vol. 4 (1).— P. 123—127.
8. Tang S., Pang S., Cao Y. Changes in TGF-beta1 and type I, III procollagen gene expression in keloid and hypertrophic scar // Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi.— 2007.— Vol. 15 (4).— P. 283—285.
9. Tredget E.E., Shankowsky H.A., Pannu R. et al. Transforming growth factor-beta in thermally-injured patients with hypertrophic scars: effects of interferon alpha-b // Plast. Reconstr. Surg.— 2008.— Vol. 102 (5).— P. 1317—1328.

Л.Д. Калюжна, К.О. Бардова

Диференційний підхід до лікування рубців

Результати клінічного спостереження показали, що застосування гелю «Келокод» на ранніх стадіях формування рубців має місцевий протизапальний ефект, сприяє регенерації, що клінічно виявляється в нормалізації процесів загоєння і сприятливому перебігу першої фази рубцювання. Застосування гелю «Келокод» забезпечує нормалізацію процесів дозрівання та формування рубців, запобігає утворенню гіпертрофічних та келоїдних рубцевих змін.

L.D. Kalyuzhnaya, E.A. Bardova

Differential approach to the scars treatment

The results of clinical researches have shown that the use of gel *Kelokod* the early stages of scar formation has a local anti-inflammatory, regenerating effect, resulting in a normalization process of healing and a more favorable course of the first phase of scarring. The use of gel *Kelokod* provides normalization of maturation process and the formation of scars, prevents hypertrophic keloid changes. □



К.О. Бардова

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

Необхідність протигерпетичної терапії під час проведення інвазивних косметологічних процедур

Ключові слова

Косметологія, герпетична інфекція, ацикловір.

Процеси постаріння населення на сьогодні не мають аналогів в історії суспільства. Збільшення пропорції літніх людей супроводжується зменшенням частки молоді. Є прогнози, що до 2050 року кількість літніх людей перевищить чисельність молодих. Але за високого рівня науково-технічного прогресу та зростання вимог до естетичного вигляду обличчя і тіла напрями естетичної медицини набувають стрімкого розвитку.

Косметологія є науковою дисципліною, чим зумовлені принципи поступовості та обережності в застосуванні нових методик. Косметологи та хірурги не в змозі розв'язати радикально проблеми старіння. Вони змушені коригувати візуальні зміни зовнішніх ознак старіння організму та конституційних особливостей. Спектр послуг у цих галузях постійно розширюється.

Більшість косметологічних процедур пов'язана з первинним порушенням цілісності епідермісу, а інколи й дерми. Питома вага ускладнень після будь-якого втручання є неспецифічною, і пов'язані вони як з безпосереднім порушенням цілісності шкіри, так і з розвитком запальної реакції. Адекватна підготовка шкіри до процедури та реабілітаційний період дають можливість знизити ризик виникнення ускладнень.

Також косметологія є невід'ємною частиною дерматології. Тому лікар-косметолог повинен не лише досконально володіти технікою проведення процедур, а й мати фундаментальні знання з дерматології.

Завжди слід враховувати можливість патологічних процесів на шкірі обличчя, які можуть призвести до косметичних дефектів, а також не-

гативно вплинути на результат косметологічних процедур, або які самі по собі можуть бути протипоказанням до проведення.

На сьогодні серед дерматозів, що локалізуються на шкірі обличчя, особливої уваги потребують вірус-асоційовані дерматози, насамперед вияви простого герпесу [1, 2].

Герпесвірусні інфекції належать до найпоширеніших антропонозних інфекцій у світі. На сьогодні вірусом простого герпесу інфіковано понад 90 % населення земної кулі, майже 20 % її мешканців мають його клінічні вияви, що створює серйозну медико-соціальну проблему сучасності. Кількість нових випадків захворювання щороку збільшується на 10 %. У пацієнтів з онкологічною патологією герпетична інфекція зустрічається в 50 %, випадків, а у ВІЛ-інфікованих — у 75–90 %. За попередніми даними, захворюваність на герпес в Україні сягає 120–200 осіб на 10 тис. населення, а в країнах СНД щорічне зростання кількості хворих на герпетичну інфекцію становить майже 20 млн осіб на рік [3, 4, 8, 13].

Давно відомо, що для герпесу характерна життєва персистенція в клітинах нервових гангліїв, що зумовлює перебіг з періодичними рецидивами та ремісіями. Проте останніми роками з'явилися повідомлення про те, що герпесвіруси персистують не лише у нервових клітинах, а й у клітинах імунної системи. Це призводить до загибелі або зниження функціональної активності імуніцитів та сприяє розвитку вторинних імунодефіцитних станів, що підтримує тривалу персистенцію вірусу. Таким чином, виникає своєрідне хибне коло, коли, виникаючи на тлі імуно-

дефіцитного стану, герпетична інфекція цей стан підтримує за рахунок ураження лімфоцитів та порушення їхньої функції. Тому хронічний рецидивуючий простий герпес усе частіше зараховують до імунопатологічних захворювань [2, 4, 8].

Вивчення ролі герпесвірусів у патології людини розпочалось у першій чверті минулого сторіччя, коли W. Grutter (1912) вперше знайшов вірусні включення у рідині герпетичних везикул та довів цим герпесвірусну природу герпетичного кератиту. Першу культуру *in vitro* вірусу простого герпесу (ВПГ) отримано в 1920 році. З того часу відкрито вісім антигенних серотипів вірусу герпесу та доведено їхню роль в етіології понад 40 хвороб людини. На сьогодні відомі кілька вірусів з родини *Herpesviridae*: два серотипи вірусу простого герпесу (ВПГ-1 та ВПГ-2), вірус вітряної віспи — оперізувального лишая, цитомегаловірус, вірус Епштейна — Барр, віруси герпесу людини 6-го, 7-го, та 8-го типів. Герпесвірусні інфекції відрізняються різноманітним, складним і тяжким перебігом з ураженням багатьох органів та тканин, що дає підстави визначати їх як загальні системні захворювання організму [1, 8].

Серед усіх герпесвірусів особлива роль належить ВПГ, який спричинює значну частку інфекційної патології людини. ВПГ вважають найпоширенішим паразитом з родини *Herpesviridae*. Єдиним природним резервуаром для ВПГ є людина. Ступінь інфікованості ним сягає ендемічного майже в усіх людських популяціях земної кулі, а рівень трансмісії вірусу досить високий протягом усього року [1, 2, 8].

Поділ ВПГ на два антигенних серотипи (ВПГ-1 та ВПГ-2) зроблено наприкінці шістдесятих років на основі вивчення особливостей патогенності, шляхів передачі, динаміки накопичення на курячих ембріонах, з урахуванням різниці в будові деталей віріону та антигенної структури. ВПГ-1 та ВПГ-2 належать до підродини *Alphaherpesvirinae*, виду *Simplexvirus* та характеризуються відносно швидким циклом реплікації, стрімким поширенням у культурі клітин, здатністю до деструкції інфікованих клітин, можливістю встановлення латентної інфекції та персистенції у сенсорних гангліях.

Інкубаційний період становить від 2 до 20 днів. Одночасно з виникненням клінічних виявів герпесу вірус поширюється по аксоплазмі периферійних нервових закінчень сенсорних гангліїв, де зберігається усе життя в латентному стані. Інфікування сенсорних гангліїв є одним з важливих моментів патогенезу герпесу. Резервуаром для ВПГ-2 є ганглії люмбосакрального відділу хребта, для ВПГ-1 — ганглії трійчастого нерва.

Є дві теорії — гангліотригерна, або статична, та шкіротригерна, чи динамічна, які пояснюють механізми активації вірусу. За гангліотригерною теорією, при змінах гормонального чи імунного статусу організму або фізичному впливі змінюються взаємовідносини вірус — нейрон, віріони по периферійних нейронах досягають епітеліоцитів, і розвивається характерна клінічна картина. Прибічники шкіротригерної теорії вважають, що клітини гангліїв постійно виділяють певну кількість віріонів, які досягають епітеліальних клітин по відростках периферійних нервів. У нормі захисні сили організму елімінують мікробогнища інфекції, але в разі зниження місцевого імунітету інфекція виявляється клінічно. Ця теорія, зокрема, пояснює виникнення рецидивів після термічного чи хірургічного втручання [3, 4, 8, 11].

Проаналізувавши наведені дані, можна припустити існування обох механізмів виникнення рецидивів. Важливу роль у розвитку рецидивуючих герпетичних уражень відводять стану місцевого імунітету, за пригнічення якого виникають умови для репродукції вірусу, що є у шкірі. Жодна теорія не пояснює, чому за багатофакторної активації інфекції затримується репродукція вірусу та обмежується його поширення [5–7].

Типова клінічна картина простого герпесу на обличчі добре відома всім дерматологам і дерматокосметологам, яка є абсолютним протипоказанням для проведення всіх косметологічних процедур. Найбільшу небезпеку і труднощі у діагностиці становлять так звані абортивні форми простого герпесу. Особливістю цих форм є відсутність однієї з фаз розвитку патологічного процесу — формування пухирців.

Найвідоміші такі клінічні форми: еритематозна, папульозна, свербляча, коли клінічні вияви обмежені ініціальною стадією розвитку хвороби. Для еритематозної форми характерні запальні плями різноманітного розміру з нечіткими межами, неправильної колоподібної форми рожевого чи яскраво-рожевого кольору, в пацієнтів із жирним типом шкіри можуть мати жовтуватий відтінок. Супроводжується місцевим набряком, суб'єктивно пацієнти скаржаться на печію чи легкий свербіж. Процес триває 3–4 дні і зникає.

Папульозна форма характеризується утворенням рожевих папул, що розташовані ізольовано одна від одної, але місцевий набряк і гіперемія прилеглої шкіри помітно виражені. Процес триває 3–5 днів і зникає.

При сверблячій формі хворі скаржаться лише на неприємні суб'єктивні відчуття без висипки протягом 12–24 годин [12].

Дерматокосметолог-практик може мати справу з різними виявами герпетичної інфекції на об-

личчі. Велика частка пацієнтів звертається до дерматокосметологічних клінік з метою корекції постгерпетичних змін на шкірі у вигляді неглибоких рубчиків, пігментних плям, щільного набряку в ділянці губ, періорбітальної ділянки, зміни контуру червоної облямівки губ. Перед початком процедури потрібно виявити симптоми, що передували змінам шкіри обличчя, з'ясувати, чи встановлювали діагноз герпесу і яке призначали лікування. Такий ретельний збір анамнезу є необхідним, оскільки будь-які косметологічні процедури, особливо ті, що пов'язані з порушенням цілісності епідермісу і дерми, можуть спричинити рецидив герпетичної інфекції. Механізм активації інфекції у цьому випадку пов'язаний з травматизацією постгангліонарних волокон. Найчастіше до загострення призводять такі процедури як хімічний пілінг, особливо середній та глибокий, татуаж, лазерна та механічна дермабразія, мезотерапія, контурна пластика. До того ж хронічні захворювання, психічне чи фізичне перевантаження, стреси призводять до послаблення функції імунної системи. Тому будь-яка інвазивна методика, що передбачає травмування шкіри, негативно впливає на стан протиінфекційного імунітету. Особливо це стосується татуажу чи дермабразії, оскільки зона втручання під час цих процедур є великою раневою поверхнею. Герпетична інфекція, що виникає після татуажу чи дермабразії, належить до так званого посттравматичного герпесу, для якого характерний затяжний перебіг і дуже тривала корекція, а також часті ускладнення внаслідок приєднання вторинної флори. Після стихання процесу можливі тривала пігментація, рубчики чи атрофія, що не відповідає очікуванням пацієнтів [10].

За даними закордонних авторів, інфекційні ускладнення після лазерного шліфування становлять приблизно 5 %, причому в 50 % пацієнтів виявляють змішану бактеріально-вірусну інфекцію.

Тому перед проведенням будь-якої інвазивної процедури у випадках більше ніж трьох епізодів лабіального герпесу на рік рекомендовано проводити курс попередньої протигерпетичної терапії.

Золотим стандартом лишається ацикловір, який існує на фармацевтичному ринку понад 20 років і відзначений Нобелівською премією в галузі медицини [9].

Механізм дії ациклічних нуклеозидів ґрунтується на таких принципах: ациклічні нуклеозиди винятково комплементарні ферментам герпесвірусів, що зумовлює їх високу вибірковість щодо вірусу простого герпесу, без втручання в біохімічні процеси вільних від вірусу клітин організму людини. Тимідинкіназа вірусу зв'язується з молекулою хіміопрепарату в тисячу разів

швидше, ніж клітинна, і це забезпечує накопичення діючої речовини винятково в інфікованих клітинах і пояснює відсутність мутагенних, тератогенних, цитотоксичних властивостей, навіть за тривалого прийому. ДНК-полімераза вірусів завжди помилково включає фосфорильовані ациклічні нуклеозиди в кінцеві ділянки синтезованих нових вірусних ДНК замість природного дезоксирибонуклеотрифосфату, внаслідок чого порушується реплікація збудника.

Така активність препаратів ациклічних нуклеозидів дає змогу застосовувати їх для лікування як первинних епізодів герпесу, так і рецидивів.

Клінічна ефективність ацикловіру при гострому та рецидивуючому герпесі становить 70–80 %. Небажані ефекти розвиваються менше ніж у 10 % пацієнтів і обмежені головним болем, нудотою, зрідка блюванням [9].

З профілактичною метою лікар-дерматокосметолог призначає ацикловір за два дні до запланованого втручання і три дні поспіль по 400 мг 2 рази на добу. Загалом курс становить 5 днів.

У разі виникнення явного клінічного епізоду хворим призначають ацикловір за схемою: 400 мг перорально тричі на добу протягом 7–10 днів чи 800 мг 2 рази на добу 5 днів.

Епізодична терапія показана хворим із нечастими, клінічно невираженими загостреннями та при чітко визначеному продромальному синдромі, під час якого і починають прийом препаратів.

Такий спосіб застосування значно зменшує больові вияви в місці ураження, знижує відчуття свербіжжю та печії, зменшує термін загоєння герпетичних висипань, скорочує період вірусовиділення.

На кафедрі дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика застосовували як профілактичну терапію ацикловір виробництва Polpharma «Гевіран» з метою зниження ризику виникнення герпетичної інфекції під час ін'єкційних процедур, зменшення клінічних виявів інфекції, запобігання рецидивам. Клінічна ефективність і безпека препарату дає підстави рекомендувати його до застосування у разі необхідності превентивної терапії при дерматокосметологічних втручаннях. «Гевіран» відповідає європейським стандартам, має зручні дозові форми — 400 та 800 мг, не має мутагенних та тератогенних властивостей.

Необхідно наголосити, що комплекс заходів, спрямованих на зниження ризику виникнення герпетичної інфекції після косметологічних інвазивних процедур, має включати консультування пацієнтів з інформуванням щодо атипового та безсимптомного перебігу, ретельне вивчення анамнезу і в разі потреби призначення превентивної терапії.

Список літератури

1. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология.— 2003.— С. 284—306.
2. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес (этиология, диагностика, лечение).— М.: Медицина, 1986.— 272 с.
3. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей.— СПб, 2004.— 168 с.
4. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза.— К.: АртЭк, 2002.— 192 с.
5. Benedetti J., Corey L., Ashley R. Recurrence rate in genital herpes after symptomatic first-episode infection // *Annals of Internal Medicine*.— 2005.— Vol. 121.— P. 847—854.
6. Corey L. Transmission and viral shedding / Holmes K.K., Cates W. Jr., Lemon S.M., Stamm W.E. (eds). *Sexually Transmitted diseases*.— New York, NY: McGraw-Hill Information Services Co, 2000.— P. 391—413.
7. Corey L., Adams H.G., Brown Z.A., Holmes K.K. Genital herpes simplex infections: clinical manifestations, course and complications // *Annals of Internal Medicine*.— 1983.— Vol. 54.— P. 262—265.
8. Dennet C., Cleator G.M., Klapper P.E. HSV-1 and HSV-2 in herpes simplex encephalitis: a study of sixty-four cases in the United Kingdom // *Journal of Medical Virology*.— 2009.— Vol. 53, N 1.— P. 1—3.
9. Goldberg L.H., Kaufman R., Kurtz T.O. et al. Long-term suppression of recurrent genital herpes with acyclovir. A 5-year benchmark. Acyclovir Study Group // *Archives of Dermatology*.— 2003.— Vol. 129, N 5.— P. 582—587.
10. Gosselin J., TomoIu A., Gallo R.C., Flamand L. Interleukin-15 as an activator of natural killer cell-mediated antiviral response // *Blood*.— 1999.— Vol. 94, N 12.— P. 4210—4219.
11. Kokuba H., Imafuku S., Burnett J.W., Aurelian L. Longitudinal study of a patient with herpes-simplex-virus-associated erythema multiforme: viral gene expression and T cell repertoire usage // *Dermatology*.— 2009.— Vol. 198, N 3.— P. 233—242.
12. Mikloska Z., Danis V.A., Adams S. et al. In vivo production of cytokines and beta (C-C) chemokines in human recurrent herpes simplex lesions-do herpes simplex virus-infected keratinocytes contribute to their production? // *J. of Infection Diseases*.— 1998.— Vol. 177, N 4.— P. 827—838.
13. WHO Regional Office for Europe. Epidemiology of herpes simplex virus infections and surveillance of other STDs in Europe. Report on a Workshop: Copenhagen, 19—20 June 1995.— Copenhagen: WHO EURO, 2006.— 47 p.

Е.А. Бардова

Необходимость противогерпетической терапии при проведении инвазивных косметологических процедур

Комплекс мероприятий, направленных на снижение риска возникновения герпетической инфекции после проведения косметологических процедур, связанных с нарушением целостности кожного барьера, должен включать консультирование пациентов с информированием на предмет существования асимптомных и атипичных форм герпетической инфекции, тщательный сбор анамнеза и назначение при необходимости превентивного лечения современными препаратами.

K.O. Bardova

Necessity of the anti-herpetic treatment in invasive cosmetological procedures

A complex of measures that reduce risk of herpetic infection after the cosmetological procedures related to damage of skin barrier should include consultation of patients concerning symptomless and atypical forms of herpetic infection, anamnesis and if necessary, prescription of preventive treatment y modern medicines. □



А.Д. Дюдюн¹, Н.М. Поліон², Е.Л. Кривенко¹,
В.К. Захаров¹, Л.Х. Алі¹

¹ГУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

²Дніпропетровський національний університет
імені О. Гончара

Ефективність і переносимість лосьйону-спрею «Minox 5» та «Minox 2» у лікуванні хворих на андрогенетичну алопецію

Ключові слова

Андрогенетична алопеція, лікування, міноксидил.

Облисіння — виразна косметична вада, що часто призводить до психоемоційного дискомфорту, негативно впливає на якість життя пацієнтів, спричинює соціальну дезадаптацію через обмеження у виборі професії, працевлаштуванні та соціальній перспективі.

Більшість лікарів-дерматологів донедавна не виявляли особливого інтересу до такого захворювання шкіри як алопеція. Не було чіткого розуміння механізмів виникнення та розвитку цієї патології. Протягом останніх двадцяти років проведено глибокі наукові дослідження механізмів, що лежать в основі найпоширеніших розладів росту волосся. Досягнуті наукові успіхи значно розширили уявлення про складні механізми впливу ендокринних, метаболічних і трофічних чинників на стан шкіри та її придатків. Встановлено, що широке коло різних порушень, а також деякі психічні захворювання можуть первісно клінічно проявлятися або супроводжуватися змінами шкіри та структури, властивостей і кольору волосся. Дуже часто захворювання волосся виникає внаслідок прямої дії інфекційних та хімічних агентів, фізичної травми, а також практично при всіх захворюваннях, що пов'язані із системними процесами [1, 2, 4].

Алопеція (випадіння волосся, облисіння) є набутим захворюванням або фізіологічним станом, коли волосся зникає частково або повністю, частіше — на голові, рідше — на інших ділянках тіла. Алопеції належать до поліетіологічних захворювань з багатофакторними патогенетичними механізмами.

Кожна друга людина в той чи той період життя стикається з проблемою патології волосся. У структурі звернень хворих до лікаря-косметолога майже 70—80 % становлять проблеми випадіння волосся, а 10—20 % припадає на захворювання волосистої частини голови та дефекти волоссяного стрижня. Вважають, що в 95 % людей зменшення об'єму волосу пов'язане з андрогенією. За даними американських авторів, близько 1 % населення США до 50 років принаймні один раз мали гніздову алопецію, а кількість хворих по всьому світу становить 2,2—4,5 млн. Захворюваність на гніздову алопецію становить 3—5 % кількості хворих, що звернулися по допомогу до лікаря-дерматолога [1, 3, 4, 8, 9]. Згідно з даними, опублікованими 2005 року, серед пацієнтів зі скаргами на випадіння волосся 57 % припадає на чоловіків та 43 % — на жінок. Головна причина звернення — дифузна алопеція (після пологів, постпубертатна, пресенильна) або випадіння волосся, зумовлене припиненням прийому контрацептивних гормональних препаратів, перенесеними захворюваннями, стресом, дефіцитом вітамінів, мінералів, білків через незбалансовані дієти та голодування [3, 6, 7, 9].

Сьогодні більшість дослідників вважають провідною в патогенезі алопеції роль імунних порушень, зумовлених генетичними факторами та екзогенними тригерами. Серед найважливіших пускових або додаткових чинників — порушення мікроциркуляції, гіпоксія, зміна реологічних властивостей крові, вплив токсинів, високий рівень чоловічих статевих гормонів.

Спеціалістам, які займаються патологією волосистої частини голови, необхідно планувати свою роботу і працювати з розумінням проблем, які поставлені перед ендокринологами, імунологами, неврологами, токсикологами, генетиками та іншими спеціалістами. Адже часто проблеми патології волосся є лише зовнішнім виявом серйозних системних порушень, які вимагають додаткового адекватного обстеження та диференційованого лікування. Таким чином, різноманіття патологічних станів шкіри волосистої частини голови та волосся — одна з найскладніших проблем диференційної діагностики та лікування хворих у практиці дерматолога [2, 4, 9].

Проблема випадіння волосся гніздового характеру — одна із головних у сучасній дерматології, що пояснюється невинним зростанням рівня захворюваності, формуванням резистентності до традиційної терапії, порушенням психосоціальної адаптації та зниженням якості життя хворих.

Гніздова алопеція (ГА) — найчастіше ураження волосся в дітей та дорослих, що виявляється раптовим утворенням осередків облисіння на волосистій частині голови, рідше — випадінням вій, брів та волосся на тулубі. Розрізняють кілька клінічних форм ГА: локальна, стрічкоподібна, субтотальна, тотальна та універсальна. В патогенезі ГА важливу роль відіграє спадковість, а також численні тригерні фактори, що впливають на виникнення та клінічні прояви захворювання.

Однією з найпоширеніших форм облисіння є андрогенетична алопеція. Ця форма спостерігається в більшості чоловіків та у значної кількості жінок. За деякими оцінками, андрогенетична алопеція становить до 95 % відсотків усіх випадків облисіння в чоловіків та жінок.

Андрогенетична алопеція — це випадіння волосся, спричинене надмірним вмістом чоловічого статевого гормону дигідротестостерону (ДГТ); підвищеною чутливістю волоссяних фолікулів до ДГТ; підвищеною активністю ферменту 5-альфа редукази, що перетворює тестостерон на ДГТ.

Не можна стверджувати, що статеві гормони пригнічують чи підсилюють ріст волосся взагалі. Результат дії андрогенів на волосся визначає спеціальний рецептор на поверхні клітин волоссяно-фолікула.

Загальновідомо, що естрогени стимулюють ріст волосся на волосистій частині голови та пригнічують — на шкірі обличчя і тіла. Андрогени стимулюють ріст волосся бороди, вусів та на деяких інших ділянках тіла, а також можуть пригнічувати ріст волосся на шкірі волосистої частини голови. Суть питання полягає не в андрогенах та їхній кількості, а в особливостях воло-

сяних фолікулів і їхній чутливості до ДГТ. Якщо на голові є ДГТ-пригнічувані фолікули, то у відповідь на надлишок андрогенів станеться випадіння волосся. Якщо пересадити на голову ДГТ-активовані фолікули зі шкіри ділянки вусів або бороди, то надлишок андрогенів спричинить ріст волосся в зоні пересаджених фолікулів, що є одним із застосовуваних інвазивних методів лікування при облисінні.

Зазвичай і чоловіки, і жінки з андрогенетичною алопецією мають нормальний чи незначно підвищений рівень андрогенів у крові. Вважається, що головною причиною випадіння волосся при андрогенетичній алопеції є підвищення активності 5-альфа-редуктази та чутливості рецепторів волоссяних фолікулів до ДГТ.

Специфічним методом лікування андрогенетичної алопеції є андрогенна терапія як лікарськими, так і альтернативними засобами. Антиандрогенна терапія сприяє зупиненню випадіння волосся, але зазвичай не відновлює попередньої густоти волосся. Для стимулювання росту волосся застосовують методи, які є загальноприйнятними для всіх видів облисіння.

Найефективнішими для стимулювання росту волосся як при андрогенетичній, так і при інших видах алопеції є препарати, до складу яких входять периферичні вазодилататори (активатори калієвих каналів).

Міноксидил є першим, але не єдиним зовнішнім засобом, який визнано ефективним при андрогенетичній алопеції в чоловіків та жінок. Міноксидил синтезовано в 1970-х, а в 1986 році препарат, розроблений Upjohn Company (США), що містив 2 % міноксиду, було схвалено FDA. Двопроцентний міноксидил збільшує ріст волосся в середньому на 8 %, а 5 % розчин — на 10–12 %. У Європі міноксидил розповсюджує компанія «Фармації і Апджон» під торговою маркою Regaine («Регейн»), у США та деяких інших країнах — під торговою маркою Rogaine («Роугейн»). Випуск препарату «Регейн» («Роугейн») компанія оцінює як одне з найвидатніших своїх досягнень. Ефективність препарату в боротьбі з облисінням сприяла активному здобуттю передових позицій на ринку США, а далі і Європи та світу.

Наприкінці 1980-х було синтезовано діамінопіримідину оксид (міжнародні назви: амінексил, копексил). CAS-номер 113275-13-1. Це N-оксид, група речовин піримідинового ряду, в якій атом азоту третинного аміну окиснений. Такий самий N-оксид є і в молекулі міноксиду. Може існувати у двох таутомерних форматах. Патент на діамінопіримідину оксид у 1990 році одержала косметична компанія L'Oréal. У складі засобів для боротьби з облисінням діамінопіримі-

дину оксид уперше введено в 1996 році (Vichy Dercos, Renaxil и Aminexil Advanced).

Вважають, що, окрім вазодилатувального ефекту, діамінопіримідину оксид протидіє стоншенню колагенової оболонки навколо кореня волоса і допомагає міцніше закріпити його у шкірі голови та відтермінувати випадіння.

Піролідиніл-діамінопіримідину оксид (міжнародна назва міноксидин) — новітня речовина піримідинової основи, що має найближчу до міноксиду трансізомерну форму і використовується в зовнішній терапії при алопеції. CAS-номер 55921-65-8.

Менша за розмірами молекула піролідиніл-діамінопіримідину оксиду має вазодилатувальний ефект, подібний міноксиду. Патент одержала у 2000 році італійська компанія Cosmofarma. Механізм дії піролідиніл-діамінопіримідину оксиду пов'язаний з його впливом на зону матриксу волосяних цибулин, стимулювання проліферації та диференціювання клітин матриксу. Усуває фіброз у ділянці волосяних фолікулів на пізніх стадіях втрати волосся.

Сьогодні спостерігається зростання кількості хворих на алопецію та збільшення випадків захворювань, резистентних до традиційної терапії, що визначає пошук нових методів лікування.

Мета роботи — вивчити ефективність і переносимість лосьйону-спрею для зовнішнього використання «Minox 5» та «Minox 2» (Україна) в комплексному лікуванні хворих на андрогенетичну алопецію.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 27 хворих на андрогенетичну алопецію віком 18–45 років, з них 18 чоловіків та 9 жінок.

Усім пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження з акцентуванням уваги на рівні гемоглобіну, феритину, ШОЕ та показниках печінкових тестів. Визначали рівень статевих стероїдів (андрогени, естрогени, прогестини), гормонів щитоподібної залози (ТТГ — тиреотропного гормону гіпофіза, Т4 — тироксину, Т3 — трийодтироніну). Чоловікам проводили трансректальне ультразвукове дослідження передміхурової залози та визначали PSI, жінкам — ультразвукове дослідження органів малого таза. Перед лікуванням усіх хворих проконсультував лікар-ендокринолог для виключення патології ендокринної системи. Трихологічні методи дослідження включали: тест натягу волосся, тест випадіння волосся під час миття голови, трихометрію і трихоскопію.

Після комплексного обстеження пацієнтам було призначено лосьйон-спрей для волосся

«Minox 5» та «Minox 2» відповідно чоловікам та жінкам. Лосьйон наносили двічі на добу.

Міжнародна непатентована назва — 4-pyrroli-dine-2,6-diaminopyrimidine-1-oxide, minoxidin. Активна речовина: розчин у пропіленгліколі піролідиніл-діамінопіримідину оксиду (4-pyrroli-din-2,6-diaminopyrimidine-1-oxide). Кожен флакон 50 мл містить 5 та 2 % речовини відповідно. Допоміжні речовини: гліцерин, екстракт кропивви. Лосьйон для зовнішнього застосування в формі спрею безбарвний або прозорий, блідо-зеленого кольору. Фармакотерапевтична група — вазодилататори, дерматотропні засоби. Код АТХ [C02DC01] [D11AX01].

Фармакологічні властивості

Зупиняє випадіння волосся, володіє стимулювальною дією для росту волосся в чоловіків та жінок з андрогенетичною алопецією (облисіння за чоловічим типом); у жінок з великими стадіями дифузної телогенової алопеції. У жінок засіб демонструє вищу ефективність, ніж у чоловіків. Для чоловіків лосьйон «Minox» ефективний при випадінні волосся на потиличній частині, для жінок — при випадінні волосся в ділянці середнього проділу. Ефекту піролідиніл-діамінопіримідину оксиду не буде, якщо не усунути причину випадіння волосся (лікарські засоби, опромінення, дефіцит заліза, вітаміну А та інших речовин, тугі зачіски).

Ознаки росту волосся з'являються через 4 місяці та більше від першого дня застосування препарату двічі на добу. Початок та вираженість ефекту в різних хворих можуть коливатися. З відміною препарату ріст нового волосся призупиняється, і протягом 3–4 місяців після припинення лікування варто очікувати випадіння волосся. Точний механізм дії піролідиніл-діамінопіримідину оксиду як стимулятора росту волосся у пацієнтів з андрогенетичною та дифузною алопецією невідомий. У разі системного застосування піролідиніл-діамінопіримідину оксид чинить вазодилатувальну дію. Контрольовані клінічні дослідження зовнішнього застосування піролідиніл-діамінопіримідину оксиду в пацієнтів з нормальним та підвищеним АТ системних побічних ефектів не виявили. Піролідиніл-діамінопіримідину оксид активує (відкриває) калієві канали клітин судинної стінки, забезпечуючи комплексний вплив на фолікули:

- покращує живлення волосу за рахунок судинорозширювального ефекту;
- нейтралізує вплив ДГТ;
- знижує чутливість фолікулів до ДГТ;
- впливає безпосередньо на зміну фаз життєвого циклу волосу (більшість фолікулів переходить з фаз деградації та спокою у фазу росту).

Другою складовою лосьйонів «Minox» є екстракт кропиви. Одержаний з кореня кропиви, він має яскраво виражену антиандрогенну активність, блокує утворення ДГТ, інгібує два ключових ферменти — 5-альфа-редуктазу та ароматазу, нейтралізує їхній негативний вплив на волосяну цибулину. Впливаючи на метаболічні процеси, знижує проліферацію клітин передміхурової залози, зменшує процеси запалення та гальмує прогресуюче збільшення простати.

У складі лосьйонів «Minox» екстракт кропиви забезпечує збільшення товщини та пігментації волосся, що відростає. Вітаміни С, К, В₂, каротин, пантотенова кислота, хлорофіл, калій, кальцій, сірка, солі заліза, цукри, білки живлять корені волосся.

Зовнішньо застосований розчин піролідиніл-діамінопіримідину оксиду погано всмоктується через нормальну неушкоджену шкіру: в середньому 1,4 % (0,3–0,5 %) нанесеної дози потрапляє до системного кровообігу. У випадках зовнішнього застосування концентрація піролідиніл-діамінопіримідину оксиду в сироватці визначається швидкістю його всмоктування через шкіру. Після припинення нанесення приблизно 95 % міноксидину, підданого системній абсорбції, виводиться протягом 4 днів. Практично не зв'язується з білками плазми. У здорових осіб період напіввиведення становить 4,2 години. Піролідиніл-діамінопіримідину оксид виводиться переважно у вигляді неактивних метаболітів із сечею (майже 96 % дози). Потрапляє у грудне молоко.

Показання до застосування лосьйону-спрею «Minox»

- Випадіння волосся високої інтенсивності у хворих на андрогенетичну алопецію чоловіків та жінок.

- Випадіння волосся високої інтенсивності (дифузне випадіння волосся) внаслідок гормональних порушень, наприклад, у результаті захворювання щитоподібної залози, після пологів, припинення застосування або прийому невдалих гормональних протизаплідних засобів.

- Випадіння волосся високої інтенсивності (дифузне випадіння волосся) внаслідок нервових потрясінь; тривалого прийому антибіотиків, нейролептиків, антидепресантів та інших ліків; хірургічних операцій, гострих інфекційних і тяжких хронічних захворювань; дієт із нестачею життєво важливих для організму компонентів.

- Для стимулювання росту нового волосся.

Противоказання

- Період вагітності і лактації.
- Вік до 18 років.
- Не рекомендовано наносити лосьйон-спрей на подразнені ділянки шкіри (почервонілі,

запалені, інфіковані), в разі болючості шкіри голови (зокрема і від сонячного опіку).

Застереження

- З обережністю застосовують при підвищеній чутливості до компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози

«Minox» використовують лише зовні на шкіру. Препарат перед нанесенням потрібно збовтати. Наносять лосьйон-спрей двічі на день на сухі, чисті ділянки шкіри голови за допомогою розпилювальної насадки (6–7 натискань), просто на шкіру голови (0,5–1,0 см), уникаючи потрапляння розчину на волосся. Після досягнення бажаного (або максимально можливого) ефекту кількість нанесень можна скоротити до 1 разу на день.

Дерматологічні реакції. У випадку передозування — гіпертрихоз (ріст небажаного волосся на тілі). Після зменшення дозування або відміни препарату небажане волосся поступово зникає. В окремих випадках можливі почервоніння, свербіж, лущення шкіри волосистої частини голови. В окремих випадках гіперчутливості до препарату можливі артеріальна гіпотензія, набряки.

Можливе посилення випадіння волосся на початку застосування — перші ознаки дії піролідиніл-діамінопіримідину оксиду. Таке тимчасове явище спостерігається через 2–6 тижнів терапії і поступово (протягом 2 тижнів) припиняється. Піролідиніл-діамінопіримідину оксид прискорює метаболізм у клітинних структурах волоссяного фолікула: скорочується фаза фелогену, наближується та подовжується фаза росту волосся.

Передозування. Випадків передозування не виявлено. В разі передозування потрібно проводити стандартне симптоматичне лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Якщо одночасно наносити на шкіру лосьйон «Minox» та препарати для зовнішнього застосування, що містять третіноїн, антралін/дитранол (змінюють захисні функції шкіри), можливе збільшення всмоктування піролідиніл-діамінопіримідину оксиду.

Вплив інших препаратів на «Minox». У разі появи системних побічних ефектів (загруднинний біль, серцебиття, запаморочення, зниження АТ, раптове збільшення маси тіла, набряки рук та/або ніг більше ніж 2 тижні), а також почервоніння та подразнення в місцях втирання, слід зменшити добове дозування. За тиждень або продовжити лікування зменшеною дозою, або припинити використання, в разі потреби призначити відповідну терапію. У деяких пацієнтів після застосування лосьйону спостерігається зміна кольору та структури волосся.

Вплив на здатність керування автомобілем та роботу з механізмами. Спеціальних приписів немає. Через недостатню вивченість дії піролідиніл-діамінопіримідину оксиду в період вагітності та годування груддю використання не рекомендовано.

Умови зберігання. Зберігати при температурі 0–25 °С.

Берегти від потрапляння прямих сонячних променів. Не розпиляти поблизу відкритого вогню.

Математичну обробку одержаних результатів виконано з використанням параметричного критерію *t* Стьюдента.

Результати та обговорення

Загальноклінічне обстеження хворих не виявило значних порушень органів кровотворення, ендокринної, гепатобіліарної, сечостатевої сис-

тем, за винятком трьох хворих. У двох жінок та одного чоловіка виявлено незначне збільшення вмісту тестостерону.

Трихологічне дослідження встановило значне зниження щільності волосся, діаметра волосин, розташованих у тім'яній ділянці (за нормального їх стану та кількості) і потиличній зоні. Було встановлено, що в тім'яній ділянці у стадії анагену перебуває ($51 \pm 2,0$) % волосся, а в стадії фелогену — ($48,0 \pm 2,0$) %. При цьому $18,0 \pm 1,2$ (($45,0 \pm 3,0$) %) — диспластичне волосся, діаметр волосин якого менший за 0,04 мм, $22,0 \pm 1,2$ (($55,0 \pm 3,0$) %) — нормопластичне волосся. Щільність волосся в тім'яній ділянці становила 215 на 1 см².

У потиличній ділянці в стадії анагену було 81 % волосся, телогену — 19 %: $7,0 \pm 1,2$ (($17,5 \pm 2,5$) %) — диспластичне, $33,0 \pm 1,3$ (($82,5 \pm 2,5$) %) — нормопластичне, а щільність волосся становила 212 на 1 см².



Рис. 1. Пацієнт, 34 роки. Випадіння волосся почалося 10 років тому. 7 років має сталу лисину, за Норвудом 6-й ступінь: до лікування (А), через 2 (Б), 4 (В) та 10 (Г) місяців лікування

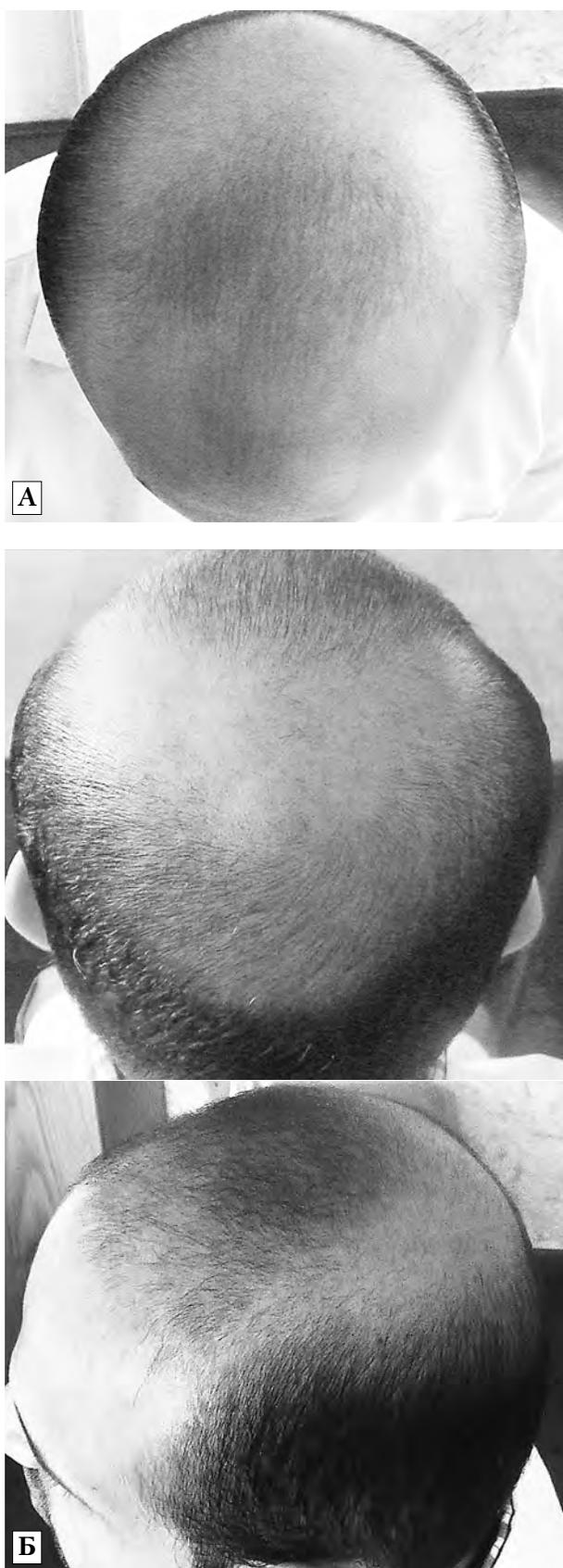


Рис. 2. Пацієнт, 28 років. Випадіння волосся почалося більше 6 років тому. На початок терапії стадія облісіння була 5F (А), за півроку — 3А (Б), однак уся голова вкрита великою кількістю пушкового волосся, тож є перспектива повернення до стадії 2А

Результати трихологічного дослідження підтвердили андрогензалежну причину випадіння волосся у пацієнтів.

Легкий ступінь тяжкості андрогенетичної алопеції за Людвігом виявлено в 6 пацієнток, середній — у 3. Спостерігалися мініатюризація волосся та перифолікулярна пігментація.

Ефективність терапії оцінювали через 6—12 міс за такими клінічними критеріями: значне поліпшення, поліпшення, без змін.

Значним поліпшенням вважали стійку позитивну динаміку процесу. Випадіння волосся значно зменшувалося. В андрогензалежній зоні спостерігався ріст нормального волосся. Трихоскопічні критерії: зменшення в андрогензалежній зоні кількості мініатюризованих волосин з ростом волосся нормального діаметра. Поліпщувався стан шкіри волосистої частини голови та самого волосся.

Під поліпшенням розуміли повільну динаміку процесу, що характеризувалася незначним зменшенням випадіння волосся, появою поодиноких нормальних волосин в андрогензалежній зоні.

Визначали тривалість ремісії під час диспансерного спостереження.

Після проведення терапії із застосуванням лосьйону-спрею «Minox 5» та «Minox 2» зменшилася кількість мініатюризованих волосин за рахунок поступової заміни термінальним (нормальним) волоссям з діаметром понад 30 мкм.

Значної стійкої позитивної динаміки патологічного процесу після лікування досягнуто у 24 (88,9 %) пацієнтів, поліпшення — у 2 (7,4 %), в 1 (3,7 %) хворого не було позитивної динаміки.

У пацієнтів зі значною стійкою позитивною динамікою після застосування препарату кількість волосся збільшилася на 15,2 %, тобто на 21,5 волоса на 1 см².

Отже, застосування лосьйону-спрею «Minox 5» та «Minox 2» в лікуванні хворих на андрогенетичну алопецію в більшості пацієнтів сприяло досягненню повного або часткового відновлення росту волосся без рецидивів (рис. 1, 2). Побічних ефектів не зареєстровано в жодному випадку.

Висновки

Андрогенетична алопеція наразі демонструє тенденцію до омолодження. Патологічний процес переважає у віковій групі 23—45 років. Ступінь тяжкості патологічного стану зростає з віком.

Лосьйон-спрей «Minox 5» та «Minox 2» — комбінований препарат різноспрямованого механізму дії, що містить піролідиніл-діамінопіримідину оксид та екстракт кропиви. Мінوکсидин стимулює ріст волосся. Екстракт кропиви

блокує утворення ДГТ, пригнічує ключові ферменти — 5 α -редуктазу та ароматазу з нейтралізацією негативного впливу на клітинні структури волосяного фолікула.

Застосування препарату лосьйон-спрей «Minox 5» та «Minox 2» в лікуванні хворих на

андрогенетичну алопецію показало високу терапевтичну ефективність та добру переносимість. Це дає підстави рекомендувати препарат лосьйон-спрей «Minox 5» та «Minox 2» для ширшого застосування у практиці лікарів-дерматологів і трихологів.

Список літератури

1. Адашкевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция.— М.: Медицинская книга; Н. Новгород: изд-во НГМА, 2000.— 192 с.
2. Аравийская Е.Р., Михеев Г.Н., Мошколова И.А., Соколовский Е.В. Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии // Серия «Библиотека врача-дерматовенеролога». Вып. 7 / Под ред. Е.В. Соколовского.— СПб: Сотис, 2003.— 176 с.
3. Гаджигороева А.Г. Лечение пациентов с телогеновым выпадением волос // Вестн. дерматол. и венерол.— 2004.— № 4.— С. 43—46.
4. Гаджигороева А.Г., Нечаева Н.П. Применение трихограммы для оценки эффективности лечения выпадения волос // Мат. II Всерос. конгресса дерматовенерологов.— 2007.— С. 52.
5. Каложная Л.Д. Болезни волос: Учеб.-метод. пособие.— К., 2004.— 99 с.
6. Мазитова Л. Влияние эндокринных, метаболитических и химических факторов на выпадение волос и их структуру у женщин // Les Nouvelles Esthetiques. Русское издание.— 2002.— № 1.— С. 40—42.
7. Менг Ф.М., Олейникова Ю.В. Современные аспекты распространенности заболеваний волос среди населения // Пробл. дерматовенерол. и мед. косметол. на совр. этапе.— Владивосток, 2005.— С. 167—170.
8. Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы / Пер. с англ.— М.: Медицина, 1985.— 528 с.
9. Shelow W.V., Edwards Y.E., Koo J.I. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patients and family // Br. J. Dermatol.— 1992.— Vol. 31, № 4.— P. 186—189.

А.Д. Дюдюн, Н.Н. Полион, Е.Л. Кривенко, В.К. Захаров, Л.Х. Али

Эффективность и переносимость лосьона-спрея «Minox 5» и «Minox 2» в лечении больных андрогенетической алопецией

Представлены результаты клинических наблюдений относительно эффективности применения лосьона «Minox 5» и «Minox 2» в комплексной терапии пациентов с андрогенетической алопецией.

A.D. Dyudyun, N.M. Polion, E.L. Kryvenko, V.K. Zakharov, L.Kh. Ali

Efficiency and tolerance of the lotion-spray Minox 5 and Minox 2 in the treatment of patients with androgenetic alopecia

Results of the clinical observation concerning the efficiency of application lotions *Minox 5* and *Minox 2* in the complex treatment of patients with androgenetic alopecia presented. □



В.П. Федотов, В.В. Горбунцов, А.А. Макаρχук
ГУ «Днепропетровская медицинская академия
МЗ Украины»

Новое понимание патогенеза и терапии ряда дерматозов, осложненных грибковой инфекцией. Отечественный антимикотический препарат «Спорагал» как альтернативное средство в комплексной терапии

Ключевые слова

Грибковая инфекция, комплексная терапия, «Спорагал».

Учитывая широкую распространенность грибковых инфекций, а также возможное влияние их на возникновение, течение и прогноз многих дерматозов, были изучены особенности развития, клинические проявления и терапия ряда дерматозов с сопутствующими микозами. По данным ВОЗ, 20–25 % населения земли страдает дерматомикозами, а в отдельных странах этот показатель достигает 50–70 %. При обследовании 92 492 пациентов в 16 областях Украины выявлен 31 % населения, страдающего микозами, обусловленными дерматомицетами, из них 52 % – онихомикозами. Причем у большинства больных выявлена грибковая микст-инфекция. Следует отметить, что среди всех воспалительных урогенитальных заболеваний микозы составляют 30–45 %. Колонизация слизистых оболочек гриба *Candida* у практически здоровых людей колеблется от 15 до 40 % и может увеличиваться до 80 %, особенно на фоне какой-либо патологии. Около 75 % женщин в течение жизни имеют хотя бы один эпизод кандидозного вульвовагинита. По данным ведущих микологов мира, около 85–90 % населения Земли страдает малассезиозом кожи [14, 15, 17, 18, 23].

Не подлежит дискуссии вопрос о необходимости лечения микозов, что объясняется разви-

тием существенных нарушений функции пораженных органов, возникновением угрозы диссеминации грибного процесса вплоть до развития эритродермии, осложнениями вторичной бактериальной флорой. Грибы способствуют формированию аллергических реакций с развитием экземы, нейродермита, бронхиальной астмы, васкулитов и другой патологии. При грибковой инфекции часто регистрируется лекарственная непереносимость и даже формируется вторичный иммунодефицит, возможно инфицирование окружающих [3, 11, 16].

Однако лечение грибковых заболеваний кожи и слизистых оболочек представляет определенные трудности, особенно осложненных форм, при наличии сопутствующей кожной патологии.

В данном сообщении представлен большой материал, накопленный в клинике по изучению особенностей развития, течения, клинических проявлений отдельных дерматозов, осложненных грибковой инфекцией, а также методы адекватной патогенетически обоснованной их комплексной терапии. В отдельных работах до этого были лишь указания о возможном влиянии грибковой инфекции на течение других дерматозов, однако не изучалась частота этих сочетаний, особенности клинических проявлений, не предлагались рациональные методы.

Грибы обладают выраженной иммуногенной активностью, вызывают микогенную аллергию, — что не может не оказывать определенного влияния на формирование и течение других дерматозов неинфекционного происхождения, изменяя характер патогенеза, и как результат — накладывает отпечатки на клинические проявления этих кожных заболеваний, вызывая резистентность к проводимой терапии.

Весьма важно отметить, что:

- во-первых, любой дерматоз, изменяя защитные свойства кожи, способствует внедрению грибов и развитию микоза;
- во-вторых, нельзя исключить и взаимное влияние отдельных звеньев патогенеза какого-либо дерматоза на развитие и течение микоза, и наоборот — взаимное неблагоприятное воздействие этих патологических состояний у конкретного больного.

Учитывая это, выявление и ликвидация грибковой инфекции при указанных дерматозах имеют, на наш взгляд, существенное значение, что может способствовать достижению благоприятных результатов терапии, продлению периода ремиссии, уменьшению количества рецидивов, поскольку чаще мы имеем дело с хроническими длительно протекающими дерматозами.

Наше внимание привлекли такие кожные процессы, как розацеа, угревая болезнь, красный плоский лишай, псориаз и другие.

Так, были исследованы 125 случаев розацеа, сочетающегося с малассезиозом кожи. У больных розацеа с малассезиозом кожи выявлены такие особенности клинических проявлений: отсутствие эритемато-телеангиэктатической стадии, рост количества семейных случаев с офтальморозацеа в возрасте 32—45 лет, наличие комедонов, кист-милиумов, часто рецидивирующее и прогрессирующее течение, отсутствие ремиссий, резистентность к терапии [1].

У больных выявлены определенные особенности иммунного статуса: во второй стадии — увеличение CD4⁺, CD22⁺, снижение CD8⁺, увеличение коэффициента CD4⁺/CD8⁺; в третьей — уменьшение CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, гиперфункция CD22⁺, угнетение фагоцитоза.

На первом этапе была проведена терапия микоза: малассезиоз кожи лечили комплексно с использованием отечественного препарата «Спорагал» (ООО «ФармаСтарт», Украина, капсулы итраконазола по 100 мг), назначая его по 100 мг дважды в сутки 30 дней; наружно — паста «Сулсена» по оригинальной, разработанной ранее методике (первая неделя ежедневно, вторая — через день, а затем 2 раза в неделю 30—45 дней). Пасту слегка втирали вечером в ув-

лаженную кожу волосистой части головы, лица, шеи, а утром смывали водой с мылом. Одновременно со «Спорагалом» рекомендовали прием в общепринятых дозировках «Циклофена» или «Протефлазида», гепатопротекторы, ферменты, йогурт.

На втором этапе с целью терапии розацеа назначали по показаниям антигистаминные препараты, кальций и магний, аутогемотерапию, нимесулид, «Глицирам» в традиционных терапевтических дозах. Лечение сопровождалось ликвидацией воспаления, кероза, шелушения, пигментации при отрицательных результатах микроскопического и культурального исследования на грибы.

Следует отметить, что только наружная противогрибковая терапия не позволяет полностью устранить грибковую инфекцию, чего мы достигаем при применении антимикотических препаратов системного действия.

В качестве основного антимикотика системного действия был избран препарат «Спорагал», учитывая его широкий спектр действия: дерматомицеты, дрожжеподобные (в том числе и грибы рода *Malassezia*), плесневые, возбудители глубоких микозов.

Мы предпочли антимикотик широкого спектра действия, так как врачи не всегда клинически могут диагностировать тот или иной микоз; часто отмечаются случаи локализации его проявлений на малодоступных как для осмотра, так и для лабораторных исследований участках кожи и слизистых оболочек. Использование «Спорагала» позволяет санировать организм от всех видов грибов, имеющих у пациента.

Во всех случаях у пациентов были устранены проявления малассезиоза кожи. Выраженный терапевтический эффект лечения отмечен на 18—20-й день; однако значительное улучшение отмечалось уже на первом этапе лечения, когда проводили терапию микоза. В дальнейшем, на втором этапе, при назначении патогенетических средств резко уменьшались, а затем и исчезали эритема, отечность, рассасывались папулы, разрешались гнойнички, не появлялись свежие элементы сыпи. Полное клиническое излечение наступило у 105 из 125 пролеченных пациентов, а у 20 остальных отмечалось значительное улучшение. Была также увеличена длительность ремиссии (до 9 мес), устранено прогрессирование болезни.

После лечения отмечены благоприятные сдвиги иммунного статуса: нормализация уровня CD4⁺ лимфоцитов и коэффициента CD4⁺/CD8⁺, снижение уровня CD22⁺, увеличение активности нейтрофилов, что мы объяс-

ням устраним грибовою інфекції з допомогою «Спорагала».

В течение многих лет на кафедре исследовалась проблема лечения и профилактики угревой болезни, осложненной малассезиозом кожи и кандидозом. В современных руководствах и публикациях проблема взаимосвязи и взаимообусловленности этих патологических состояний либо не рассматривается, либо приводятся отдельные неполные данные.

Под наблюдением находились 238 пациентов с угревой болезнью (128 женщин и 110 мужчин). Средний возраст у женщин составил 21,4 года, у мужчин — 19,3 года.

У всех больных отмечены различные комбинации малассезиоза кожи: педириаз волосистой части головы, кероз Дарье, комедоны, гнойный фолликулит, разноцветный лишай, себорейный дерматит. Возбудителями заболеваний были *Malassezia furfur*, *M. pachidermatis*, *M. globosa*, *M. obtusa*.

У 28 больных диагностирована микст-инфекция: микоз стоп, онихомикоз, паховый эпидермидоз.

Следует отметить то, что формирование комедона, на наш взгляд, обусловлено прежде всего деятельностью грибов рода *Malassezia* в устьях фолликулов. Они вызывают существенные нарушения пролиферации и дифференцировки клеток эпидермиса, что проявляется развитием кератоза, педириаза и др. Именно возникновение «кероза» и начальные проявления фолликулярного гиперкератоза обуславливают формирование черных комедонов и способствуют развитию у пациентов угревой болезни.

Цвет комедона, по нашему мнению, обуславливается прежде всего развитием колоний гриба *Malassezia*, а не попаданием «грязи», как считали ранее. Изменение окраски головки комедона с черного, коричневого на оранжевый и белый (хорошо заметное при внимательном рассмотрении) соответствует окраске колоний этого липофильного дрожжеподобного гриба, что наблюдается и при росте его культуры на питательной среде.

Исследование грибов рода *Malassezia* позволило уточнить многие вопросы патологии и опровергнуть существовавшие ранее заблуждения. Также стоит отметить и то, что появление белых пятен при разноцветном лишае в первую очередь связано с нарушением пигментообразования в пораженной коже (а не препятствием едва заметного шелушения пораженной кожи пигментообразующему действию ультрафиолета), поскольку грибы, вырабатывая азелаиновую кислоту, блокирующую L-тирозилазу, существенно нару-

шают пигментообразование в пораженных участках кожи (азелаиновая кислота используется в препарате «Скинорен»).

В свою очередь нагноение кист, появление осложнений и хроническое течение угревой болезни следует рассматривать как вариант хронической пиодермии с микст-инфекцией (*P. acne*, стафилококк, стрептококк, *Candida* и другая условно патогенная флора). При этом необходимо помнить и то, что пустулезные проявления угревой болезни необходимо дифференцировать от пустулезных проявлений гнойного малассезийного фолликулита.

Все это побудило нас разработать оригинальную методику лечения пациентов с угревой болезнью в сочетании с малассезиозом, кандидозом, дерматомикозами.

Из диеты исключали орехи, шоколад, морепродукты, йодированную соль, бром.

Основным препаратом при лечении этих пациентов мы считали назначение «Спорагала».

Препарат оказывает губительное действие на грибы рода *Malassezia*, другие дрожжеподобные грибы, дерматомицеты, а также на микробную флору и другие микроорганизмы, поскольку обладает широким спектром действия. «Спорагал» назначали в виде пульс-терапии по 0,2 г 2 раза в сутки 7 дней в зависимости от тяжести кожного процесса: 1–2 цикла с интервалом в 3–4 нед. В особо тяжелых случаях в промежутках пульс-терапии рекомендовали доксициклин.

При аллергических реакциях рекомендовали короткие курсы глюкокортикоидов (до 5 мг в сутки), а также нимесулид по 1 таблетке в сутки. Из иммуномодуляторов отдавали предпочтение «Амиксину» по 1 таблетке два дня подряд, а затем по 1 таблетке в сутки через день, № 9. Также рекомендовали инъекции 2,5 % раствора тиотриазолина, внутримышечно ежедневно, № 10; прием витаминов группы В, аскорбиновой кислоты и др.

Наружная терапия заключалась в обработке кожи волосистой части головы, лица, шеи, верхних конечностей и туловища пастой «Сульсена» по указанной ранее методике. При акне-келоид назначали фузидин на димексиде, криотерапию, лазеротерапию, обкалывание лидазой. Широко использовали УФО кожи лица.

На стопы рекомендовали мыльно-содовые ванночки, 5 % раствора йода, крем теобон-дифтиомикоцид 5 %.

Терапия с применением «Спорагала» как противогрибкового препарата системного действия в отличие от традиционного лечения во всех случаях давала выраженный клинический эффект в отношении проявлений как грибковой

инфекции, так и угревой болезни уже на 7–10-й день лечения, что проявлялось полным устранением грибковой инфекции, резким уменьшением эритемы и отека, исчезновением пустул и отсутствием свежих высыпаний в очагах поражения. Значительное улучшение отмечено у подавляющего количества больных на 30–40-й дней лечения. Ремиссия продолжалась 9–12 мес, а у 30 % – 2 года.

Мы также наблюдали 80 больных красным плоским лишаем, осложненным микозами (малассеозиоз кожи, микоз стоп, онихомикоз, кандидоз). У этих пациентов в отличие от больных красным плоским лишаем без микоза чаще всего встречались диссеминированные и атипичные формы, поражения слизистых оболочек, рецидивирующее и прогрессирующее течение со значительно менее продолжительными ремиссиями. У этих больных установлено увеличение количества Т-лимфоцитов с рецепторами Fas (CD95⁺) на поверхности, в дифференцировке которых предполагается апоптоз. Также отмечено снижение активированных Т-лимфоцитов, которые имеют фенотип HLA-DR, угнетение функциональной активности фагоцитов, увеличение уровня ЦИК.

Также больным рекомендовали прием «Спорагала» по 0,1 г два раза в сутки до 1 мес, а потом по необходимости (при онихомикозе) – 2–3 курса пульс-терапии.

Из иммуномодуляторов по показаниям рекомендовали «Циклоферон» или «Амиксин», а также тиотриазолин в общепринятых дозировках.

Все больные по поводу красного плоского лишая получали валериану, фотогипосенсибилизирующие средства, панкреатин, витамины группы В, С и РР, гепатопротекторы в традиционных дозах.

Наружно назначали пасту «Сульсена», теобон-дитиомикоцид, спиртовой раствор йода и др.

Эффект терапии, что весьма важно, наступал на 10-й день лечения, уже на фоне противогрибкового лечения. Полностью устранить грибковую инфекцию и достичь выздоровления от красного плоского лишая удалось у 52 пациентов, значительного улучшения – у 20, улучшения – у 8. Ремиссия длилась до 6 мес, рецидивы были зарегистрированы у 6 из 80 больных при наблюдении за ними в течение 1–2 лет.

После лечения отмечены благоприятные сдвиги иммунного статуса: увеличение количества активированных Т-лимфоцитов, повышение активности нейтрофилов и снижение уровня ЦИК, что мы также объясняем устранением грибковой инфекции при помощи «Спорагала».

В исследовании были включены 153 пациента с псориатической болезнью с сопутствующим малассеозиозом (у всех больных) и микозом стоп (30). Особенности клинических проявлений псориаза при грибковой инфекции заключались в хроническом часто рецидивирующем течении дерматоза, более выраженной воспалительной реакцией в очагах высыпаний, обильном шелушении мелкоотрубевидными чешуйками, обязательным поражением волосистой части головы, крупных кожных складок, ногтевых пластинок (подногтевой гиперкератоз, истерченность, разрушение ногтя, онихомадезис, крупноточечная истыканность).

Изменения иммунного статуса у этих пациентов сводились к дисиммуноглобулинемии, увеличению ЦИК, угнетению макрофагальных реакций, комплементарной активности, снижению CD4⁺, росту CD8⁺, уменьшению индекса CD4⁺/CD8⁺.

На первом этапе больным был рекомендован прием «Спорагала» по 100 мг два раза в сутки один месяц, а затем 1–2 курса пульс-терапии, в дальнейшем – в течение 30 дней по 100 мг один раз в сутки после еды. Одновременно больные

Таблица. Сравнительные данные результатов терапии пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Розацеа		Угревая болезнь		Красный плоский лишай		Псориатическая болезнь	
	Основная группа (n = 125)	Группа сравнения (n = 15)	Основная группа (n = 238)	Группа сравнения (n = 25)	Основная группа (n = 80)	Группа сравнения (n = 10)	Основная группа (n = 153)	Группа сравнения (n = 15)
Начало регресса клиники	18–22-е сутки	25–28-е сутки	7–10-е сутки	15–18-е сутки	10-е сутки	15-е сутки	7–8-е сутки	15–16-е сутки
Клиническое излечение	105	8	—	—	52	5	98	—
Значительное улучшение	20	—	234	18	20	—	42	—
Улучшение	—	7	4	4	8	5	13	9
Без эффекта	—	—	—	3	—	—	—	6
Ремиссия	До 9 мес	3–4 мес	1–2 года	4–5 мес.	До 6 мес	3–4 мес	6–8 мес	—
Рецидивы	24	7	—	—	6	10	22	—

принимали гепатопротекторы по 1 таблетке три раза в день, поливитамины, «Лавомакс» по 1 таблетке два дня подряд, а затем по 1 таблетке через день, 10 таблеток на курс. Из наружной терапии отдавали предпочтение использованию пасты «Сулсена» на волосистую часть головы, лицо, шею, туловище и все очаги поражения вечером, а утром — смывание с мылом. Первую неделю ежедневно, вторую — через день, а затем два раза в неделю 1–2 мес. В последующем можно применять пасту «Сулсена» или шампунь с дисульфидом селена 1 раз в неделю.

На втором этапе, со второго месяца, к «Спорагалу» присоединяли гепатопротекторы, ферментные препараты, амитриптилин, поливитамины, нестероидные противовоспалительные препараты (мефенаминовая кислота, ибупрофен, нимесулид), мази и кремы с глюкокортикоидными препаратами, салициловой кислотой, на очаги микоза — теобон-дителиомикоцид.

Особый интерес вызывает то, что уже на первом этапе антимикотического лечения значительно быстрее регрессировали проявления псориазической болезни (7–8-й день лечения) и устранялись проявления микоза. В итоге клиническое излечение псориазических проявлений наступило на 22–38-й день (в зависимости от их исходного вида) у 98 из 153 наблюдаемых больных, значительное улучшение — у 42, улучшение — у 13. Отмечена довольно стойкая ремиссия (6–8 мес и больше). Рецидивы наступали, как правило, после нерациональной терапии, вирусных инфекций и психотравм у 22 больных при наблюдении в течение 1–2 лет. Индекс PASI снизился в $(3,1 \pm 0,1)$ раза.

После лечения отмечены благоприятные сдвиги иммунного статуса: нормализация уровня CD4⁺-лимфоцитов и увеличение коэффициента CD4⁺/CD8⁺.

Для получения объективных данных и правильной оценки результатов терапии по предложенной методике в качестве группы сравнения избрали 15 больных розацеа, 25 пациентов с угревой болезнью, 10 больных красным плоским лишаем и 15 больных с псориазической болезнью, у которых имелась сопутствующая грибковая патология, аналогичная выявленной у пациентов основной группы. Лечение было таким же, как и в основной группе, за исключением антимикотической терапии «Спорагалом» (таблица).

У 15 больных розацеа эффект терапии проявился только на 25–28-й дни лечения (по сравнению с 18–20 днями у пациентов основной группы); клиническое излечение отмечалось лишь у 8 из 15, улучшение — у 7. Длительность ремиссии дерматоза составляла в среднем

3–4 мес (по сравнению с 9 мес пациентов основной группы).

У 25 больных угревой болезнью клинический эффект терапии отмечался только на 15–18-й день лечения (по сравнению с 7–10 днями в основной группе); значительное улучшение отмечалось только у 18 пациентов (в основной группе — у всех пролеченных с применением «Спорагала») и лишь на 45–50-й день лечения (в основной группе — на 30–40-й день). Ремиссия у пациентов группы сравнения продолжалась в среднем 4–5 мес (по сравнению с 1–2 годами у пациентов основной группы).

Из 10 больных красным плоским лишаем, которых лечили традиционно, клиническое излечение отмечалось только у 5, улучшение — у 5, эффект терапии наступал в среднем на 15-й день лечения (в основной — на 10-й день), ремиссия длилась до 3–4 мес (по сравнению с 6 мес в основной группе), рецидивы отмечались у всех больных.

Из 15 больных псориазической болезнью элементы сыпи регрессировали только на 15–16-й день лечения (в основной группе — на 7–8-й день лечения), полного излечения не отмечалось ни у одного из пациентов этой группы; улучшение наблюдалось у 9; не было эффекта у 3 (в основной группе клиническое излечение достигнуто у 98 из 153, значительное улучшение — у 42, улучшение — у 13). Ремиссия продолжалась 4–5 мес, рецидивы отмечались у всех больных на первом году наблюдения. Все проявления микозов у пациентов этой группы остались без изменений.

Таким образом, в группе сравнения, в которой не проводилась противогрибковая терапия, результаты лечения были значительно менее благоприятными (как ближайшие, так и отдаленные), чем у пациентов основной группы исследования, что подтверждает наше заключение о необходимости терапии микозов у больных дерматозами неинфекционной природы.

На сегодняшний день накапливаются материалы о роли грибковой инфекции и методах терапии при атопическом дерматите, склеродермии, витилиго, круговидном выпадении волос, экземе, этиологически связанной с грибковой инфекцией, нейродермите, что будет представлено в ближайшем будущем в статьях, методических рекомендациях, информационных письмах.

Выводы

При любом дерматозе необходимо тщательное углубленное клинико-лабораторное обследование на предмет выявления грибковых инфекций.

Любая грибковая инфекция существенно влияет на развитие и течение дерматоза, ослож-

няя его, способствуя развитию аллергического компонента, вызывает резистентность к терапии и является одним из факторов рецидива заболевания.

На первом этапе наряду с лечением основного заболевания обязательна противогрибковая терапия (системная и наружная).

Наиболее приемлемыми средствами противогрибковой терапии, учитывая широкий спектр

действия, терапевтическую эффективность, переносимость и отсутствие осложнений, является «Спорагал» (по предложенной методике); наружно теобон-дифлюканол; иммуномодуляторы по адекватным показаниям.

Предложенная терапия позволяет устранить грибковую инфекцию, существенно повысить эффективность лечения, увеличить период ремиссии и избежать ранних рецидивов.

Список литературы

1. Васім Абдуллах Фарес Джібрил. Комплексна терапія хворих на розацеа, яке поєднується з маласезіозом // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2004.— № 3—4 (4)— С. 5—15.
2. Глухенький Б.Т., Заруцкая Н.П., Волосюк И.В. Дерматофиты — основные возбудители онихомикозов // Проблемы медицины.— 1999.— № 5.— С. 44—45.
3. Горбунцов В.В. Маласезиозы кожи // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2001.— № 1 (4)— С. 138—145.
4. Коляденко В.Г. Современный подход к лечению онихомикозов // Журн. дерматовенерол., косметол. и сексопатол.— 2002.— № 1.— С. 172—174.
5. Коляденко В.Г., Степаненко В.І. Плісеневі гриби — етіопатогенетичне значення у виникненні та розвитку мікозів. Міф чи реальність? Еволюція наукових досліджень // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2002.— № 1.— С. 41—48.
6. Кубась В.Г., Федотов В.П. Некоторые аспекты патогенеза кандидоза // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2002.— № 2—3 (4)— С. 461—466.
7. Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Руководство по практической микологии.— М., 2001.— 320 с.
8. Кутасевич Я.Ф. Современная стратегия лечения онихомикозов // Журн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 1 (9)— С. 58—61.
9. Куцинский М.Г. Урогенитальный кандидоз // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2003.— № 1—4 (6)— С. 15—21.
10. Лещенко В.М., Лещенко Г.М. Отрубевидный лишай — место ламизила в его терапии // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 1998.— № 2.— С. 54—56.
11. Митрофанов В.С. Системные антифунгальные препараты // Проблемы медицинской микологии.— 2001.— Т. 3, № 2.— С. 6—14.
12. Руденко А.В., Коваль А.З., Рьжко П.П., Заплавская Е.А. Онихомикозы у жителей Украины (диагностика, этиология, эпидемиология, лечение).— К.: ООО «ГСК», 2001.— 248 с.
13. Рукавишников В.М. Современные методы лечения больших микозами стоп // Лечащий врач.— 1999.— № 10.— С. 1—4.
14. Рукавишников В.М., Суколин Г.И., Ку克林 В.Т. Лечение и профилактика микозов стоп.— Казань, 1994.— 281 с.
15. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи.— СПб: Питер, 1998.— 288 с.
16. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей.— М.: Биномпресс, 2008.— 480 с.
17. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Основы медицинской микологии.— Витебск, 2002.— 325 с.
18. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов.— М.: Медицина для всех, 2003.— 200 с.
19. Сергеев А.Ю. Опыт изучения онихомикозов, подходы к их терапии и профилактике // Русск. мед. журнал.— 2001.— Т. 9, № 11 (130)— С. 461—466.
20. Сергеев Ю.В., Потекаев Н.С., Лещенко В.М., Ларионова В.Н. Ламизил: совершенствование терапии онихомикозов, вызванных дерматофитами // Вестн. дерматол. и венерол.— 1995.— № 5.— С. 54—56.
21. Степанова Ж.В. Анализ микрофлоры при онихомикозах и микозах гладкой кожи // Дерма.— № 2.— 2001.— С. 20—21.
22. Федотов Ю.В., Кубась В.Г. Актуальные вопросы дерматологии // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2000.— № 2 (3)— С. 6—11.
23. Федотов В.П., Дюдюк А.Д., Степаненко В.И. Дерматовенерология: Руководство для врачей.— Днепропетровск: Изд-во «Свидлер А.Л.», 2011.— 691 с.
24. Kibler C.C., Mackenzic D.W.R., Odds F.C. Principles and practice of clinical mycology.— 1995.— 320 p.
25. Sheehan D.J., Hitchcock C.A., Sibley C.M. Current and emerging azole antifungal agents // Clin. Microbiol. Rev.— 1999.— Vol. 12.— P. 40—79.

В.П. Федотов, В.В. Горбунцов, А.О. Макаrchук

Нове розуміння патогенезу і терапії деяких дерматозів, ускладнених грибковою інфекцією. Вітчизняний антимікотичний препарат «Спорагал» як альтернативний засіб у комплексній терапії

У роботі представлено сучасний стан питання грибкової інфекції в людини, патогенез, методи діагностики дерматомікозів, кандидозу, плісневих мікозів. У дослідженні взяли участь 125 пацієнтів з розацеа, 238 — з вуграми звичайними, 80 — з червоним плоским лишаям, 153 — із псоріатичною хворобою із супутнім маласезіозом, мікозом стоп, оніхомікозом, кандидозом. Встановлено особливості клінічних виявів, імунних змін, розроблено методи комплексної терапії із застосуванням вітчизняного антимікотичного препарату «Спорагал», а також імуномодуляторів, патогенетичних препаратів та зовнішніх засобів, що дало змогу отримати відмінні результати лікування.

V.P. Fedotov, V.V. Gorbuntsov, A.A. Makarchuk

The new understanding of pathogenesis and treatment of dermatoses combined with a fungal infection. Domestic antimicrobial Sporagal as alternative for the complex therapy

The modern state of the problem of fungal infections in humans, its pathogenesis, modern methods of diagnostics of dermatomycosis, candidiasis, yeasts mycosis are presented in the article. The objects of study were 125 patients with rosacea, 238 patients with acne, 80 patients with lichen ruber planus 153 patients with psoriatic disease combined with the malasseziosis, feet mycosis, onychomycosis, candidiasis. Peculiarity of clinical manifestations and immune changes were detected, methods of the complex therapy using domestic antimicrobial Sporagal as well as immunomodulators, pathogenic medicines and topical medicines were developed. Thus gave a possibility receive very good results. □

M. Schäfer-Korting¹,
C. Schoellmann², H.C. Korting²

¹ Берлинский университет Свободы, Германия

² Университет Людвиг-Максимилиана, Мюнхен,
Германия

Фунгицидная активность и резервуарный эффект тербинафина, позволяющие краткосрочно излечивать грибковые заболевания стоп*

Ключевые слова

Тербинафин, грибковые заболевания стоп, топическая терапия, краткосрочная терапия, фунгицидная активность, резервуарный эффект.

Топическая противогрибковая терапия широко распространена в лечении кожных грибковых инфекций [7]. Тербинафин, синтетический аллиламин, проявляет мощную фунгицидную активность широкого спектра путем ингибирования сквален-эпоксидазы. Вмешательство в синтез стероидов — селективный признак для грибковых ферментов, оказывающий незначительное влияние на биосинтез холестерина у млекопитающих [14]. Во многих странах одобрены и доступны различные топические формы тербинафина («Ламизил»; крем, гель и раствор-спрей) для лечения дерматомикозов. В европейских странах при этих топических формах одобрен недельный курс лечения межпальцевых грибковых заболеваний стоп (ГЗС) с применением 1 раз в сутки. Недавно была разработана и одобрена новая форма однократного применения для лечения дерматофитии стоп — 1 % тербинафин в виде пленкообразующего раствора (ПОР) — «Ламизил Уно». В настоящем исследовании приведено научное обоснование однократного применения тербинафина в лечении дерматомикозов с учетом особенностей тербинафина и нового ПОР.

Противогрибковое действие тербинафина

Примерно в 98 % случаев дерматофитами являются возбудители, вызывающие грибковые ин-

фекции стоп [4, 28, 40, 58]. Тесты на чувствительность *in vitro* продемонстрировали, что тербинафин оказывает преимущественно фунгицидное действие против дерматофитов, *Aspergillus spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* и *Candida parapsilosis*, а фунгистатическое действие он проявляет в отношении *C. albicans* [41]. *In vitro* тербинафин наиболее активен (рис. 1) против дерматофитов *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton spp.* [53] с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) 0,001–0,05 мкг/мл [33, 48, 55]. Для тербинафина минимальная фунгицидная концентрация против дерматофитов сопоставима с его МИК [9, 48]. Таким образом, тербинафин вызывает элиминацию дерматофитов в концентрациях, которые в несколько раз меньше таковых производных азола, оказывающих фунгистатическое действие и обладающих МИК, которая варьирует в диапазоне от 0,1 до > 10 мкг/мл. Фактически активность тербинафина *in vitro* против дерматофитов, как правило, превышает активность других противогрибковых препаратов [32, 33].

Эффективность тербинафина по сравнению с плацебо и антимикотиками группы азолов

В ряде плацебоконтролируемых исследований и исследований с активным препаратом сравнения (включая топические азольные фунгициды) изучали эффективность топического тербина-

* Skin Pharmacol. Physiol.— 2008.— Vol. 21.— P. 203—210.
doi: 10.1159/000135636.

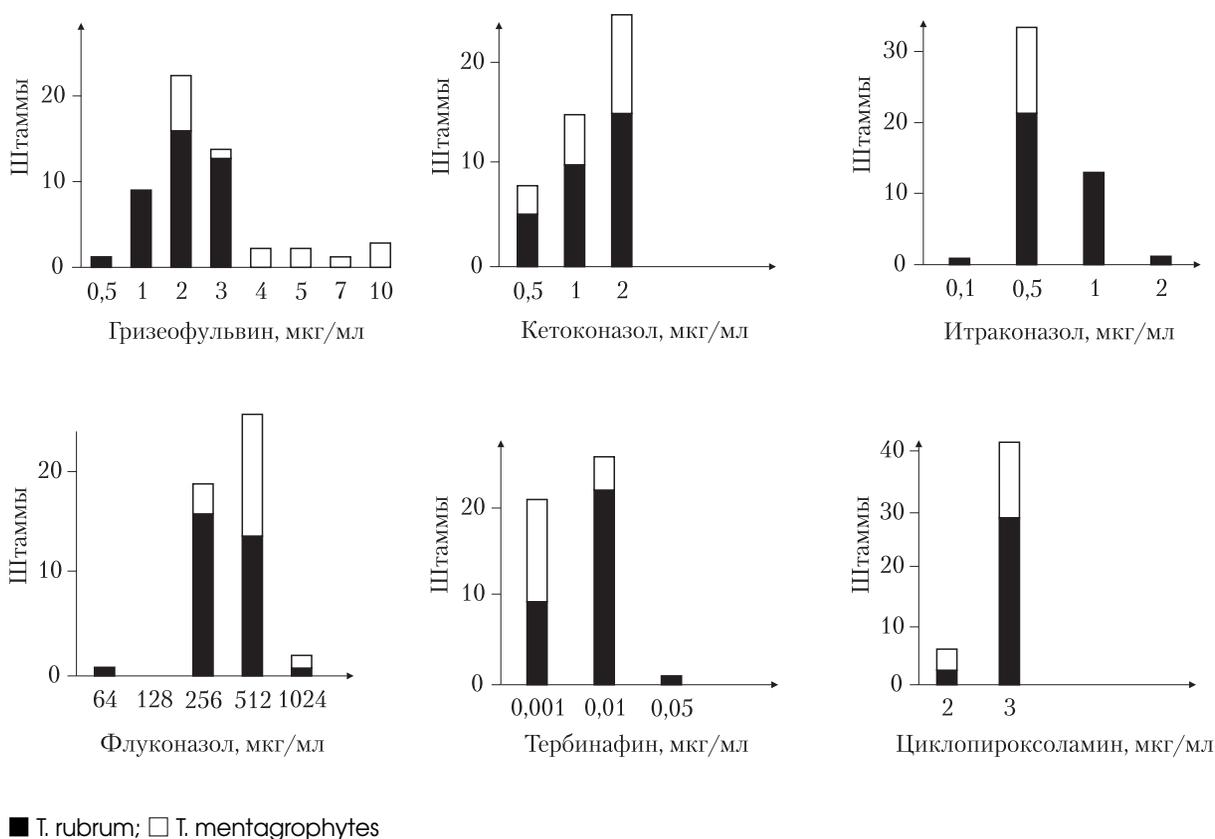


Рис. 1. Распределение МИК противомикробных препаратов против 48 штаммов *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*, выделенных из инфицированных ногтевых пластин в 7 дерматологических центрах разных регионов Германии (33)

фина у пациентов с ГЗС. Согласно данным обзора 8 плацебоконтролируемых исследований, топическая терапия тербинафином приводит к показателям микологического излечения, которые существенно превышают таковые для плацебо и составляют 81–100 % за 6–8 нед [32]. В этих клинических исследованиях 703 пациента с ГЗС получали 1 % тербинафин в виде крема, раствора или геля и плацебо 1 или 2 раза в день в течение 1–4 нед, при этом применение в течение 1 недели было наиболее частым режимом терапии. Различные периоды лечения и частота применения приводили к аналогичным показателям микологического и клинического излечения [6, 13, 24, 35, 36, 50, 51, 56].

Были опубликованы несколько хорошо контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность топического тербинафина с таковой топических противогрибковых азолов у 1523 пациентов с ГЗС [обзоры 22, 34]. В большинстве исследований 1 % крем или раствор тербинафина применяли 1 или 2 раза в сутки в течение 1 или 2 нед, азолсодержащие топические средства использовали в течение 4 нед. В одном исследовании крем бифоназола применяли 2 недели [64], в другом — крем оксиконазола наноси-

ли в течение 2 нед [1]. Микологический ответ на терапию оценивали путем культурального исследования через 11 нед после окончания лечения. Эти исследования продемонстрировали, что тербинафин обладает эффективностью, аналогичной таковой клотримазола, миконазола, бифоназола и оксиконазола при меньшей длительности лечения. Поскольку длительность лечения тербинафином была меньшей в большинстве случаев, это свидетельствует о его большей эффективности [5, 12, 37, 44, 54, 63]. Кроме того, в некоторых исследованиях описан более высокий показатель клинического излечения после терапии тербинафином по сравнению с таковым после терапии азолами, несмотря на меньшую длительность лечения [1, 5, 12, 44, 49]. Наибольший интерес вызывает тот факт, что показатели микологического и клинического излечения продолжали увеличиваться после окончания однедельной терапии тербинафином [1, 5, 12, 44]. Показатели рецидивов/реинфекции (обнаруженные по положительному ответу при культуральном исследовании) были менее частыми в группах тербинафина, чем у пациентов, получавших клотримазол. Около 30 % «вылеченных» пациентов демонстрировали рецидив/реинфекцию в те-

чение 8 нед после четырехнедельной терапии кремом клотримазола. Для сравнения, у менее 10 % вылеченных пациентов, получавших крем тербинафина в течение 1 нед, развивался рецидив/реинфекция через 11 нед после лечения [5].

В проведенных недавно двух плацебоконтролируемых двойных слепых исследованиях достигнута эффективность однократного применения новой формы 1 % тербинафина — ПОР — в лечении ГЗС. В исследовании выбора оптимального режима дозирования при участии 536 пациентов с ГЗС применение 1 % ПОР тербинафина продемонстрировало показатель микологического излечения 84 % по сравнению с 27 % для плацебо [8]. Во втором исследовании 190 пациентов с межпальцевым ГЗС получали 1 % ПОР тербинафина, 83 пациента получали плацебо. Через 6 нед микологическое излечение было достигнуто у 72 % пациентов группы 1 % ПОР тербинафина по сравнению с 21 % пациентов группы плацебо [43]. Показатель рецидива/реинфекции излеченных пациентов (12,5 %) через 3 месяца после окончания терапии однократного применения был схожим с наблюдаемым ранее для 1 % крема тербинафина, который применяли в течение 7 дней (9,3 %) [5, 43]. Таким образом, в обоих исследованиях результат применения 1 % ПОР тербинафина существенно превосходил плацебо, а показатели излечения были схожими с таковыми для семидневной терапии 1 % кремом тербинафина 1–2 раза в сутки [31].

В трех систематических обзорах зафиксирована низкая частота развития побочных эффектов для тербинафина и азолов [22, 32, 34]. Аналогично, однократное применение 1 % ПОР тербинафина также сопровождалось низкой частотой развития побочных эффектов [34, 36]. Таким образом, тербинафин так же эффективен и безопасен, как азолы, однако превосходит их в отношении эффективности благодаря несравнимо коротким периодом лечения (1 нед — для крема, геля и раствора; однократное нанесение — для ПОР).

Эффект тербинафина после прекращения лечения

Клинические исследования продемонстрировали, что применение тербинафина приводит к устойчивому увеличению показателей излечения в течение дней и даже недель после прекращения лечения у пациентов с ГЗС. Это относится как к пероральным, так и топическим формам. Проведенное ранее плацебоконтролируемое исследование, в котором оценивали эффективность перорального применения тербинафина (125 мг

2 раза в сутки в течение 6 нед) при ГЗС, продемонстрировало полное излечение у 59 % пациентов в конце лечения и 65 % еще через 2 недели [52]. В результате были последовательно протестированы существенно меньшие периоды лечения. Фактически пероральное применение тербинафина 250 мг/сут в течение 2 нед привело к полному излечению в течение 4–6 нед после окончания лечения у 80–90 % пациентов с дерматофитиями верхних и нижних конечностей [обзор 53].

Увеличение показателей излечения после прекращения лечения также наблюдали в случаях топического применения тербинафина. Нанесение на пораженные участки кожи 1 % крема тербинафина 2 раза в сутки 1 нед привело к эрадикации дерматофитов у 93,5 % пациентов через 4 нед после окончания лечения, причем этот показатель увеличился до 97,2 % через 6 нед после лечения [12]. В рандомизированном контролируемом исследовании 100 пациентов с ГЗС, получавших 1 % крем тербинафина 1 раз в сутки в течение 7 дней, микологическое излечение отмечали в 50 % случаев непосредственно после прекращения лечения и в 91,4 % через 7 нед после окончания лечения [35]. Авторы сделали вывод, что увеличение эффективности тербинафина после окончания лечения можно объяснить не только фунгицидным эффектом, но также частично благоприятными фармакокинетическими особенностями — значительным и быстрым проникновением в роговой слой и пребыванием в тканях в течение длительного времени после окончания лечения. Это особенно очевидно при применении новой формы тербинафина, когда показатели излечения продолжают увеличиваться в течение 6 нед после однократного применения [29].

Фармакокинетика тербинафина в коже и плазме

На основании данных нескольких исследований у людей [16, 17, 19, 23, 29] и животных [26] было замечено, что тербинафин аккумулируется в коже после топического и перорального применения и пребывает в высоких концентрациях до нескольких недель после прекращения применения препарата. Обладая высокой липофильностью, тербинафин фиксируется к кератиноцитам и поэтому остается в роговом слое длительное время [62]. Тербинафин также аккумулируется в ногтях, волосах, дерме/эпидермисе и подкожной жировой клетчатке [17, 19] после перорального применения. Долгосрочная фиксация в коже также проявляется после топического применения тербинафина, при этом его проникновение в

системный кровоток минимально, согласно данным фармакокинетических исследований у добровольцев и пациентов с ГЗС [11, 23, 29, 60]. 20 здоровых добровольцев были рандомизированы для получения 1 % крема тербинафина, который наносили на верхнюю часть спины в виде разовой дозы или 1 раз в сутки в течение 3, 5 или 7 дней [23]. Использование области спины в качестве модельной системы для фармакокинетического анализа кожи является современным методом, и данные могут быть экстраполированы на кожу стоп, так как структура кожи этих областей схожа [39, 59]. Для проведения анализа высокоэффективной жидкостной хроматографии последовательно осуществляли до 5 биопсий поверхности кожи с участков нанесения тербинафина во время периода лечения, а также после него. Увеличение количества нанесений от 1 до 7 существенно не повлияло на пиковую концентрацию в роговом слое (около 1 мкг/см² с 1-го по 7-й день). При этом тербинафин обнаруживали в течение 7 дней после прекращения лечения. После 7-дневного применения 1 % крема тербинафина двухфазная схема элиминации тербинафина из рогового слоя (при быстром уменьшении первые 12 часов) продемонстрировала в 3 раза более длительный период полувыведения по сравнению с однократным применением. Более того, уровни препарата существенно превышали минимальные фунгицидные концентрации для большинства штаммов дерматофитов в течение периода лечения и по крайней мере в 100 раз — 7 дней после последнего применения [23].

Устойчивые концентрации тербинафина в коже после однократного применения стали основой для разработки новой формы тербинафина с однократным применением при ГЗС. Это стало возможно благодаря ПОР, содержащему 1 % тербинафин, этанол и биоадгезивный сополимер акриловой кислоты и октилакриламида («Дермакрил 79», согласно инструкции по применению «Ламизил Уно». — Прим. ред.). Этанол быстро испаряется после нанесения ПОР на кожу. Высокий градиент концентрации (а также спирт) способствует хорошему проникновению тербина-

фина в кожу [2, 3, 20]. Более того, адгезия субстанции «Дермакрил 79» препятствует удалению тербинафина с поверхности кожи и, таким образом, индуцирует длительный процесс абсорбции в течение еще нескольких дней, если не обрабатывать кожу водой в течение 24 часов после нанесения [24].

Тербинафин связывается с корнеоцитами (роговыми клетками) и остается в роговом слое длительный период, что продемонстрировано в недавнем исследовании с участием 36 здоровых добровольцев, которые применяли 1 % ПОР и крем тербинафина на область спины [29]. В начале исследования и через 1—312 часов после нанесения исследуемого препарата с определенных участков кожи брали 11 последовательных пластырных проб для определения наличия препарата с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрологии. Затем фиксировали количество препарата, выявленное с помощью пластырной пробы. Пиковое количество препарата в роговом слое после однократного применения крема и ПОР получали уже через 1,5—2,0 ч; количество препарата после применения ПОР (5,0 мкг/см²) превышало пиковое значение после применения крема (2,0 мкг/см²) более чем в 2 раза. Средняя AUC_{0–168} (площадь под кривой концентрация-время), отражающая общее количество препарата в роговом слое за 7 дней, увеличилась в 3 раза (таблица). При изучении всего периода лечения средняя AUC_{0–168} для однократной дозы 1 % ПОР тербинафина составляла 84 % таковой после 7-дневного лечения кремом (см. таблицу). Другими словами, экспозиция тербинафина в роговом слое (AUC_{0–312}) после однократного применения ПОР была схожей с таковой после 6 нанесений крема тербинафина [29]. Для ПОР 30 % всего объема препарата проникает в роговой слой в первые 2 ч, 31 % — в течение 2—12 ч, 39 % — в последующий период. Более того, 75 % препарата проникло в поверхностный роговой слой кожи (пластырные пробы 1—6), 25 % — в более глубокие слои (пластырные пробы 7—11). Соответствующий период полувыведения составлял 162 ч для ПОР и 68 ч для крема

Таблица. Средние показатели фармакокинетики тербинафина после однократного применения 1 % ПОР и крема тербинафина (50 мкг/см²) (29)

Показатель	1 % ПОР тербинафина	1 % крем тербинафина
Средние пиковые концентрации, нг/см ²	4,952**	1,951#
t _{1/2} , ч	162*	68*
AUC (0—168 ч), нг · ч/см ²	104,178**	35,770**#

Примечание. * p = 0,0004 (одноранговый тест Уилкоксона); ** p < 0,0001 (тест Стьюдента).

Экстраполированные данные.

(см. таблицю). Период полувыведения для крема соответствовал полученным ранее результатам [17, 23]. Уровни тербинафина в коже 24 нг/см² через 13 дней после однократного применения ПОР были схожими с таковыми через 7 дней после последнего применения крема и превышали *in vitro* фунгицидные концентрации для дерматофитов [29, 33, 48] (рис. 2).

В целом фармакокинетическое исследование продемонстрировало превосходный фармакокинетический профиль ПОР тербинафина в коже. Следует отметить, что другой пленкообразующий препарат на основе лака гидроксипропила хитозана, который обеспечивал близкий контакт и мощную адгезию к кератиновой матрице, также увеличивал проникновение циклопирокса в тонкостенные мембраны, полученные из ткани коровьих копыт [42]. Это подчеркивает потенциал применения биоадгезивных пленок в препаратах для лечения кожных заболеваний.

Системные эффекты тербинафина после топического применения 1 % крема или 1 % ПОР были чрезвычайно низкими как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с дерматомикозами, в частности с ГЗС и разноцветным лишаем. При применении 1 % крема тербинафина в течение 8 часов на кожу с/без уменьшения барьерной функции и с/без окклюзии наблюдали его концентрации в плазме 11,4 нг/мл. Это составляет около 1 % экспозиции после перорального применения таблетки 250 мг. Сниженная барьерная функция не приводила к увеличению этих значений [11]. Данных об увеличенном системном воздействии при долгосрочном применении тербинафина нет, так как максимальные концентрации в плазме, которые наблюда-

ли у пациентов с разноцветным лишаем, получавшим лечение 2 раза в сутки в течение 28 дней, были аналогичными (24,8 нг/мл) [11]. У 20 здоровых добровольцев применение тройной терапевтической дозы 1 % ПОР тербинафина (0,05 мг тербинафина 1 см²) привело к выявлению < 0,5 % тербинафина в крови относительно значений после перорального приема таблетки 250 мг [36]. У 14 пациентов с ГЗС уровень тербинафина в плазме > 1 нг/мл обнаружили лишь в 1 случае [29].

Чрезвычайно низкая системная абсорбция тербинафина, которую наблюдали после топического применения у здоровых добровольцев и пациентов с грибковыми инфекциями кожи, подтверждает системную безопасность и предполагает, что роговой слой действует и как барьер, и как резервуар для липофильного тербинафина, а также тот факт, что на системную абсорбцию не влияет целостность или воспаление рогового слоя.

Фармакокинетика других противогрибковых средств в коже

Другие противогрибковые средства также накапливаются в высоких концентрациях в роговом слое кожи. После топического окклюзионного применения 1 % бифоназола и 1 % крема клотримазола (по 5 мг активного вещества соответственно) на область спины у здоровых добровольцев периоды полувыведения бифоназола, который сохранялся в роговом слое, составляли от 19 до 32 ч и были схожими с таковыми для клотримазола. Количество бифоназола в коже при этом было примерно в 2 раза больше такового клотримазола [39]. При окклюзионном при-

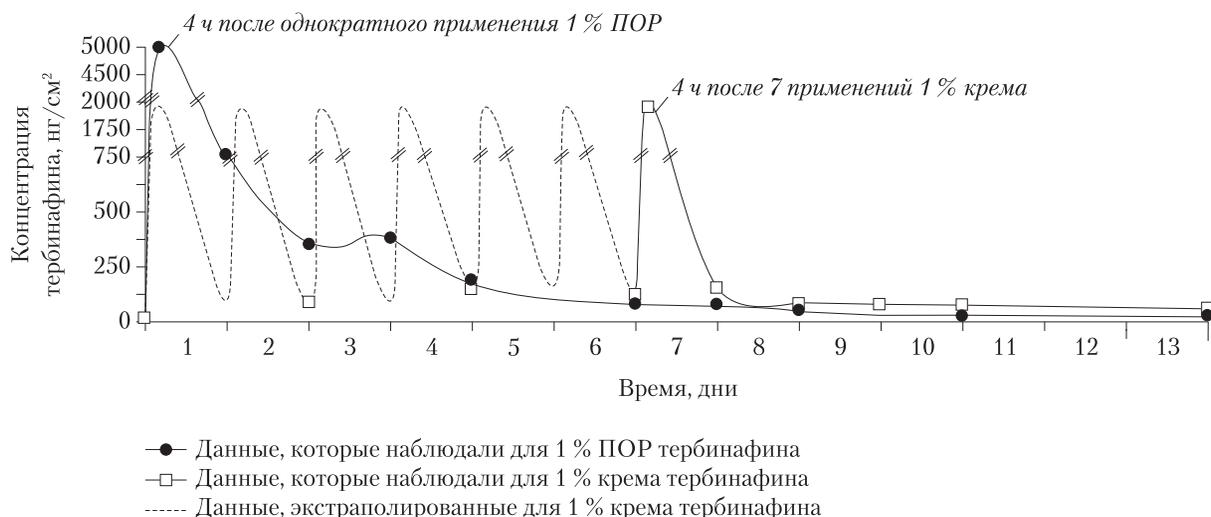


Рис. 2. 1 % ПОР тербинафина (50 мкг/см² тербинафина) образует более высокие концентрации в роговом слое по сравнению с кремом, создавая «резервуарный эффект» на 13 дней (29, 33, 48, 55)

менении в виде 1 % раствора и 1 % крема (15 мг бифоназола) на кожу добровольцев с 12-часовым временем контакта концентрации бифоназола в роговом слое превышали МИК для большинства дерматофитов [47].

Результаты исследований на морских свинках продемонстрировали аналогичные результаты — флуконазол, итраконазол и гризеофульвин создавали высокие внутрикожные концентрации после перорального или топического применения 1 раз в сутки и сохранялись там определенный период, например, в течение 4 дней для миконазола [46, 57]. Однако концентрации итраконазола и кетоконазола в роговом слое низкие по сравнению с таковыми тербинафина и флуконазола (по крайней мере, после перорального применения) [53].

Как и для тербинафина, системная абсорбция топических азолов низкая. У здоровых добровольцев однократное топическое нанесение бифоназола в виде 1 % крема или 1 % раствора с/без окклюзии создавало уровни бифоназола в плазме < 1 нг/мл, составляя < 1 % нанесенного объема; повторное нанесение не приводило к уровням > 5 нг/мл [47]. Аналогичные результаты были получены для топических клотримазола и миконазола, < 2 % нанесенного объема этих противогрибковых препаратов были системно доступными [32, 45]. На системную абсорбцию бифоназола влияло воспаление кожи: абсорбируемый объем увеличивался в 4 раза при применении на поврежденную кожу [47].

Фиксация противогрибковых препаратов с кератином [30, 57] уменьшает их *in vitro* противогрибковую активность [57, 61], однако эта фиксация в целом слабая и обратимая, поэтому может продлить сохранение в коже [62]. Таким образом, другие противогрибковые препараты (помимо тербинафина) также могут накапливаться в высоких концентрациях в роговом слое кожи, но для их эффективности может потребоваться более длительное лечение по причине их фунгистатического механизма действия.

Эффективность, обеспеченная фунгицидной активностью и резервуарным эффектом

Накопление в роговом слое описано для многих липофильных препаратов, включая тербинафин, азоловые противогрибковые средства и глюкокортикоиды. Концентрация активного вещества в роговом слое и чрезвычайно низкая элиминация препарата из него играют важную роль в обеспечении долгосрочного эффекта тербинафина, который заключается в продолжающемся

увеличении показателей излечения даже после прекращения лечения. Фактически элиминация из рогового слоя, вероятнее всего, тесно связана с физиологическими процессами в коже, а не с абсорбцией в кровотоки.

Поскольку резервуарный эффект характерен не только для тербинафина, но также описан для азоловых противогрибковых препаратов [15, 21, 27, 39, 42, 46, 47, 57], улучшенная эффективность тербинафина в лечении грибковых инфекций кожи (особенно вызванных дерматофитами) может быть вызвана комбинированным эффектом накопления в роговом слое и его мощным фунгицидным механизмом действия. Поскольку минимальные фунгицидные концентрации тербинафина против дерматофитов чрезвычайно низки по сравнению с азоловыми противогрибковыми средствами, тербинафин, вероятно, оказывает противогрибковое действие в течение всего времени, пока препарат можно определить в коже. В то же время концентрации тербинафина в плазме очевидно меньше, чем уровни в коже у здоровых добровольцев и у пациентов с гиперкератическими ГЗС [17, 23, 29]. Это приводит к мощному длительному фунгицидному действию в коже после периода лечения. Таким образом, сочетание резервуарного эффекта и фунгицидной активности тербинафина даже в низких концентрациях делает возможным однонедельное лечение кремом, гелем и спреем-раствором, а также лечение однократным нанесением новой формы препарата — ПОР.

Выводы

Выраженный фунгицидный эффект тербинафина в сочетании с аккумуляцией и медленной элиминацией из рогового слоя, то есть резервуарным эффектом, в принципе делает возможной краткосрочную терапию тербинафином ГЗС как в виде семидневного лечения кремом при применении 1 раз в сутки, так и в виде однократного применения ПОР. ПОР обеспечивает контакт с кожей достаточно длительное время и обеспечивает высокую концентрацию вещества, что способствует проникновению тербинафина в роговой слой — место локализации дерматофитной инфекции. Таким образом, высокая активность лекарственного средства в комбинации с очевидным резервуарным эффектом, обеспеченным особенностями вещества, чрезвычайно важны для эффективной и удобной терапии. Новая форма тербинафина — ПОР — представляется особенно перспективной для терапии дерматофитии стоп однократным нанесением.

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

Список литературы

1. Ablon G., Rosen T., Spedala J. Comparative efficacy of naftifine, oxiconazole, and terbinafine in short-term treatment of tinea pedis // *Int. J. Dermatol.*— 1996.— Vol. 35.— P. 591—593.
2. Alberti I., Kalia Y.N., Naik A. et al. In vivo assessment of enhanced topical delivery of terbinafine to human stratum corneum // *J. Control. Release.*— 2001.— Vol. 7.— P. 319—327.
3. Alberti I., Kalia Y.N., Naik A., Guy R.H. Assessment and prediction of the cutaneous bioavailability of topical terbinafine in vivo in man // *Pharm. Res.*— 2001.— Vol. 18.— P. 1472—1475.
4. Aste N., Pau M., Aste N., Biggio P. Tinea pedis observed in Cagliari, Italy, between 1996 and 2000 // *Mycoses.*— 2003.— Vol. 46.— P. 38—41.
5. Bergstresser P.R., Elewski B., Hanifin J. et al. Topical terbinafine and clotrimazole in interdigital tinea pedis: a multicenter comparison of cure and relapse rates with 1- and 4-week treatment regimens // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1993.— Vol. 28.— P. 648—651.
6. Berman B., Ellis C., Leyden J. et al. Efficacy of a 1-week, twicedaily regimen of terbinafine 1 % cream in the treatment of interdigital tinea pedis: results of placebo-controlled, double-blind, multicenter trials // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1992.— Vol. 26.— P. 956—960.
7. Birnbaum J.E. Pharmacology of the allylamines // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1990.— Vol. 23.— P. 782—785.
8. Chauvin M.F., Viguie-Vallanet C., Kienzler J.L., Larnier C. Novel, single-dose, topical treatment of tinea pedis using terbinafine: results of a dose-finding clinical trial // *Mycoses.*— 2008.— Vol. 51.— P. 1—6.
9. Clayton Y.M. Relevance of broad-spectrum and fungicidal activity of antifungals in the treatment of dermatomycoses // *Br. J. Dermatol.*— 1994.— Vol. 130 (suppl. 43)— P. 7—8.
10. Degreef H., Heeres J., Borgers M. Antifungal azoles for skin disorders // *Exp. Opin. Ther. Pat.*— 2006.— Vol. 16.— P. 1235—1253.
11. Dykes P.J., Thomas R., Lever L., Marks R. Pharmacokinetics of topically applied terbinafine: results from studies in healthy volunteer subjects and patients with pityriasis versicolor // *J. Dermatolog. Treat.*— 1990.— Vol. 1.— P. 19—21.
12. Evans E.G., Dodman B., Williamson D.M. et al. Comparison of terbinafine and clotrimazole in treating tinea pedis // *BMJ.*— 1993.— Vol. 307.— P. 645—647.
13. Evans E.G., James I.G., Joshipura R.C. Twoweek treatment of tinea pedis with terbinafine (Lamisil) 1 % cream: a placebo-controlled study // *J. Dermatolog. Treat.*— 1991.— Vol. 2.— P. 95—97.
14. Evans E.G. Tinea pedis: clinical experience and efficacy of short treatment // *Dermatology.*— 1997.— Vol. 194 (suppl. 1)— P. 3—6.
15. Faergemann J., Laufen H. Levels of fluconazole in normal and diseased nails during and after treatment of onychomycoses in toe-nails with fluconazole 150 mg once weekly // *Acta Derm. Venereol.*— 1996.— Vol. 76.— P. 219—221.
16. Faergemann J., Zehender H., Denouel J., Millerioux L. Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), sebum, hair and nails during and after 250 mg terbinafine orally once per day for four weeks // *Acta Derm. Venereol.*— 1993.— Vol. 73.— P. 305—309.
17. Faergemann J., Zehender H., Jones T., Maibach I. Terbinafine levels in serum, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), hair, sebum and eccrine sweat // *Acta Derm. Venereol.*— 1991.— Vol. 71.— P. 322—326.
18. Faergemann J. Pharmacokinetics of terbinafine // *Rev. Contemp. Pharmacother.*— 1997.— Vol. 8.— P. 289—297.
19. Finlay A.Y. Pharmacokinetics of terbinafine in the nail // *Br. J. Dermatol.*— 1992.— Vol. 126 (suppl 39)— P. 28—32.
20. Finnin B.C., Morgan T.M. Transdermal penetration enhancers: applications, limitations, and potential // *J. Pharm. Sci.*— 1999.— Vol. 88.— P. 955—958.
21. Haneke E. Retention of ketoconazole in the skin following oral treatment // *Hautarzt.*— 1987.— Vol. 38.— P. 93—96.
22. Hart R., Bee-Syer S.E.M., Crawford F. et al. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet // *BMJ.*— 1999.— Vol. 319.— P. 79—82.
23. Hill S., Thomas R., Smith S.G., Finlay A.Y. An investigation of the pharmacokinetics of topical terbinafine (Lamisil) 1 % cream // *Br. J. Dermatol.*— 1992.— Vol. 127.— P. 396—400.
24. Hollmen K.A., Kinnunen T., Kiistala U. et al. Efficacy and tolerability of terbinafine 1 % emulsion gel in patients with tinea pedis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*— 2002.— Vol. 16.— P. 87—88.
25. Hosseini-Yeganeh M., McLachlan A.J. Physiologically based pharmacokinetic model for terbinafine in rats and humans // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 2002.— Vol. 46.— P. 2219—2228.
26. Hosseini-Yeganeh M., McLachlan A.J. Tissue distribution of terbinafine in rats // *J. Pharm. Sci.*— 2001.— Vol. 90.— P. 1817—1828.
27. Kawada A., Aragane Y., Tezuka T. Clinical and pharmacokinetic studies of continuous itraconazole for the treatment of onychomycosis // *J. Dermatol.*— 2004.— Vol. 31.— P. 104—108.
28. Kemna M.E., Elewski B.E. A US epidemiologic survey of superficial fungal diseases // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1996.— Vol. 35.— P. 539—542.
29. Kienzler J.-L., Queille-Roussel C., Muggleston C. et al. Skin pharmacokinetics of the antifungal drug, terbinafine, in a novel formulation called film forming solution (FFS), for a single-dose application in dermatophytoses // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2007.— Vol. 6.— P. 1293—1302.
30. Klimke K., Schafer-Korting M. Einfluss von Keratin auf die Wirksamkeit von Fluconazol // *Mycoses.*— 1997.— Vol. 40 (suppl. 1)— P. 43—46.
31. Korting H.C., Kiencke P., Rychlik R. Terbinafine for the topical treatment of tinea pedis: meta-analysis of published RCT: efficacy and safety. Poster presentation, 15th Congr Eur. Acad. Dermatol. Venereol., Rhodes, October 4—8, 2006.
32. Korting H.C., Kresimon J., Rychlik R. Comparative evaluation of the activity and clinical effectiveness of terbinafine and bifonazole preparations in the treatment of pedal mycosis // *Akt. Dermatol.*— 2004.— Vol. 30.— P. 210—217.
33. Korting H.C., Ollert M., Abeck D. German Collaborative Dermatophyte Drug Susceptibility Study Group: Results of German multicenter study of antimicrobial susceptibilities of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* strains causing tinea unguium // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1995.— Vol. 39.— P. 1206—1208.
34. Korting H.C., Rychlik R., Pfeil B. Treatment of interdigital tinea pedis // *Dtsch. Med. Wochenschr.*— 2003.— Vol. 128.— P. 1819—1824.
35. Korting H.C., Tietz H.J., Brautigam M. et al. LAS-INT-06 Study Group: One week terbinafine 1 % cream (Lamisil) once daily is effective in the treatment of interdigital tinea pedis: a vehiclecontrolled study // *Med. Mycol.*— 2001.— Vol. 39.— P. 335—340.
36. Lebwohl M., Elewski B., Eisen D., Savin R.C. Efficacy and safety of terbinafine 1 % solution in the treatment of interdigital tinea pedis and tinea corporis or tinea cruris // *Cutis.*— 2001.— Vol. 67.— P. 261—266.
37. Leenutaphong V., Tangwivat S., Muanprasat C. et al. Doubleblind study of the efficacy of 1 week topical terbinafine cream compared to 4 weeks miconazole cream in patients with tinea pedis // *J. Med. Assoc. Thai.*— 1999.— Vol. 82 — P. 1006—1010.
38. Leyden J. Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1998.— Vol. 38.— P. S42—S47.
39. Lucker P.W., Beubler E., Kukovetz W.R., Ritter W. Retention time and concentration in human skin bifonazole and clotrimazole // *Dermatologica.*— 1984.— Vol. 169 (suppl. 1)— P. 51—56.
40. Maruyama R., Hiruma M., Yamauchi K., Teraguchi S. Yamaguchi: An epidemiological and clinical study of untreated patients with tinea pedis within a company in Japan // *Mycoses.*— 2003.— Vol. 46.— P. 208—212.

41. McClellan K.J., Wiseman L.R., Markham A. Terbinafine: an update of its use in superficial mycoses // *Drugs.*— 1999.— Vol. 58.— P. 179–202.
42. Monti D., Saccomani L., Chetoni P. et al. In vitro transungual permeation of ciclopirox from a hydroxypropyl chitosan-based, water-soluble nail lacquer // *Drug. Dev. Ind. Pharm.*— 2005.— Vol. 31.— P. 11–17.
43. Ortonne J.P., Korting H.C., Viguie-Vallanet C. et al. Efficacy and Safety of a novel single-dose topical terbinafine formulation in patients with tinea pedis (athlete's foot): a randomized, double-blind placebo-controlled study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*— 2006.— Vol. 20.— P. 1307–1313.
44. Patel A., Brookman S.D., Bullen M.U. et al. Topical treatment of interdigital tinea pedis: terbinafine compared with clotrimazole // *Aust. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 40.— P. 197–200.
45. Patschke K., Wegner L.A., Oberste-Lehn H., Horster F.A. Pharmakokinetische Untersuchungen nach topischer Anwendung von Clotrimazol (Canesten) // *Munch. Med. Wochenschr.*— 1976.— Vol. 118 (suppl. 1).— P. 12–15.
46. Pershing L.K., Corlett J., Jorgensen C. In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of topical ketoconazole and miconazole in human stratum corneum // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1994.— Vol. 38.— P. 90–95.
47. Ritter W., Siefert H.M. Biological disposition and percutaneous absorption of bifonazole in animals and man // *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents* / Ed. by R.A. Fromtling.— Barcelona: Prous Science Publishers, 1987.— P. 383–405.
48. Ryder N., Favre B. Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine // *Rev. Contemp. Pharmacother.*— 1997.— Vol. 8.— P. 275–287.
49. Sanchez Carazo J.L., Fuente C., Oliver V., Umbert P. Estudio Miconazol crema al 1 % en aplicaciyn unica diaria en tica pedis // *Actas Dermosifiliogr.*— 1994.— Vol. 85.— P. 388–394.
50. Savin R., Atton A.V., Bergstresser P.R. et al. Efficacy of terbinafine 1 % cream in the treatment of moccasin-type tinea pedis: results of placebo-controlled multicenter trials // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1994.— Vol. 30.— P. 663–667.
51. Savin R. Treatment of chronic tinea pedis (athlete's foot type) with topical terbinafine // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1990.— Vol. 23.— P. 786–789.
52. Savin R.C., Zaias N. Treatment of chronic moccasin-type tinea pedis with terbinafine: a double-blind, placebo-controlled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1990.— Vol. 23.— P. 804–807.
53. Schmid-Wendtner M.— H. Terbinafin. Systemische und topische Therapie von Pilzinfektionen // *The critical drug monograph* / Ed. by M. Schafer-Korting.— Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2006.
54. Schopf R., Hettler O., Brautigam M. et al. Efficacy and tolerability of terbinafine 1 % topical solution used for 1 week compared with 4 weeks clotrimazole 1 % topical solution in the treatment of interdigital tinea pedis: a randomized, double-blind, multi-centre, 8-week clinical trial // *Mycoses.*— 1999.— Vol. 42.— P. 415–420.
55. Schuster I., Schaude M., Schatz F., Mieth H. Preclinical Characteristics of allylamins // *Sterol biosynthesis inhibitors. pharmaceutical and agrochemical aspects* / Ed. by D. Berg, M. Plempel.— Chichester: Ellis Horwood, 1988.— P. 449–470.
56. Smith E.B., Noppakun N., Newton R.C. A clinical trial of topical terbinafine (a new allylamine antifungal) in the treatment of tinea pedis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1990.— Vol. 23.— P. 790–794.
57. Sobue S., Sekiguchi K., Nabeshima T. Intracutaneous distribution of fluconazole, itraconazole, and griseofulvin in Guinea pigs and binding to human stratum corneum // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2004.— Vol. 48.— P. 216–223.
58. Summerbell R.C., Kane J., Krajden S. Onychomycosis, tinea pedis and tinea manuum caused by non-dermatophytic filamentous fungi // *Mycoses.*— 1989.— Vol. 32.— P. 609–619.
59. Surber C., Schwarb F.P., Smith E.W. Tape stripping technique // *J. Toxicol. Cutaneous. Ocul. Toxicol.*— 2001.— Vol. 20.— P. 461–474.
60. Tanuma H., Doi M., Ohta Y. et al. Usefulness of 1 % terbinafine HCl (Lamisil) cream for hyperkeratotic-type tinea pedis and its transfer into the horny layer // *Mycoses.*— 2000.— Vol. 43.— P. 417–432.
61. Tomura A., Takahashi S. Experimental study on pharmacokinetic action of topical antifungal agents in the human stratum corneum // *Jpn. J. Med. Mycol.*— 1995.— Vol. 36.— P. 149–156.
62. Uchida K., Yamaguchi H. Studies on the affinity of terbinafine with keratin // *Jpn. J. Med. Mycol.*— 1993.— Vol. 34.— P. 207–212.
63. Vermeer B.J., Staats C.C.G., van Houwelingen J.C. Terbinafine versus Miconazol bij patienten met tinea pedis // *Ned. Tijdschr. Geneesk.*— 1996.— Vol. 31.— P. 1605–1608.
64. Wahid Z., Butt J., Nishtar R. Multicentre double-blind study of efficacy and safety of terbinafine 1 % cream compared with bifonazole 1 % cream in patients with tinea pedis moccasin type // *J. Dermatolog. Treat.*— 1997.— Vol. 8.— P. 225–227.

M. Schäfer-Korting, C. Schoellmann, H.C. Korting

Фунгіцидна активність і резервуарний ефект тербінафіну, що дають змогу короткостроково виліковувати грибкові захворювання стоп

Тербінафін, синтетичний аліламін, виявляє фунгіцидну активність проти дерматофітів, які є збудниками грибкових захворювань стоп (ГЗС). За даними численних клінічних досліджень, ГЗС можна ефективно і безпечно лікувати топічним застосуванням тербінафіну. Фактично однотижневе застосування 1 % крему тербінафіну зумовлювало ерадикацію грибкових збудників принаймні так само ефективно, як чотири тижневі курси терапії топічними протигрибковими засобами — похідними азолів, а також продемонструвало менші рівні рецидивів. Нова інноваційна форма 1 % тербінафіну для одноразового застосування у вигляді плівкотворного розчину утворює високу концентрацію діючої речовини на поверхні шкіри і забезпечує пролонговану (до 13 днів) дію тербінафіну на шкіру. Висока проникність у шкіру сприяє утворенню резервуару (чого неможливо досягти іншим шляхом) препарату в роговому шарі — місці локалізації дерматофітів при ГЗС. Незважаючи на те, що азолові

протигрибкові засоби також можуть ефективно проникати в роговий шар шкіри, короткострокова терапія неможлива через їхню фунгістатичну дію проти дерматофітів. Таким чином, висока ефективність короткострокового лікування тербінафіном пацієнтів з ГЗС можлива завдяки його фунгіцидній активності, а також здатності формувати резервуар у верхніх шарах епідермісу.

M. Schäfer-Korting, C. Schoellmann, H.C. Korting

Fungicidal activity plus reservoir effect allow short treatment courses with terbinafine in tinea pedis

Terbinafine, a synthetic allylamine, exerts fungicidal activity against dermatophytes, the causative pathogens of tinea pedis. As proven in numerous clinical trials, tinea pedis can be effectively and safely treated by topical terbinafine. In fact, a 1-week application of terbinafine 1 % cream eradicated fungal pathogens at least as effectively as 4-week treatment courses with topical azole derivative antifungals and showed lower relapse rates. A new innovative single-application formulation of terbinafine 1 % in a film-forming solution produces a high concentration gradient on the skin surface and enables a prolonged (up to 13 days) exposure of the skin to terbinafine. High drug penetration into the skin results in an otherwise not obtained drug reservoir in the horny layer, the location of dermatophytes in tinea pedis. Although azole antimycotics can also effectively penetrate into the horny layer of the skin, short-term therapy might not be feasible due to its primarily fungistatic activity against dermatophytes. Thus, we conclude that the high efficacy of short-term treatment with terbinafine in patients with tinea pedis is possible due to its fungicidal activity coupled with a distinct reservoir formation in the upper layers of the epidermis. □



В.В. Короленко

Лікарня Головного управління МВС України
в Київській області, Київ

Стан проблеми та сучасні підходи до ведення пацієнтів з оніхомікозами

Ключові слова

Противірибкові препарати, фармацевтичний ринок, класифікація, оніхомікози, «Найлексперт/Nailexper by Wartner».

Останні десятиліття характеризувалися відчутним зростанням захворюваності на мікози. Помітним стало значне територіальне поширення низки грибкових інфекцій, що можна пояснити інтенсивнішою міграцією населення та змінами способу життя в індустріальних країнах. Досі цього зростання не вдалося зупинити. За даними ВООЗ, у середньому кожний п'ятий житель Землі інфікований грибами, а кожний десятий має виражені клінічні вияви. Частота інфікованості населення європейських країн мікозами стоп становить від 20 до 70 % [3, 4, 7]. Аналогічна ситуація склалась і в Україні. Цьому значною мірою сприяли соціальні, медичні та фармакологічні чинники. Серед перших слід вказати погіршення санітарно-просвітницької роботи, розширення мережі послуг для населення, таких як басейни, сауни, косметологічні кабінети, що за умови недотримання відповідних санітарних норм стають вогнищем інфекції, а також певні проблеми з лікуванням пацієнтів із соціально неблагополучних прошарків населення. Медичними чинниками є загальне погіршення показників імунітету населення, використання інвазивних методів діагностики, зростання кількості випадків захворювань, які часто супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція). Усе це сприяє зростанню захворюваності на системні мікози (криптококоз; гістоплазмоз; паракокцидіомікоз), які через високу вартість лікування основного захворювання набувають важливого соціально-економічного значення. Так, в Україні за останні десятиліття частота мікозів в онкологічних хворих зросла з менш як 5 до 25 % [5, 8]. Се-

ред лікувальних чинників провідна роль належить застосуванню антибіотиків широкого спектра дії; використанню імуносупресивних препаратів під час трансплантації органів. Не останню роль відіграють і недоліки препаратів: недостатня клінічна ефективність, токсичність, побічні ефекти. Таким чином, проблема мікозів спонукає медиків та фармацевтів усього світу сконцентрувати зусилля для її розв'язання.

Сьогодні уже відомо понад 400 видів грибів, які спричинюють захворювання у людини. Питання збудників мікозів ускладнюється й тим, що низка захворювань, які клінічно дуже подібні до грибкових, насправді викликані інфекційними агентами інших таксономічних груп — бактеріями та хромовиками, тому такі захворювання дістали назву псевдомікозів [3].

Грибкові інфекції сприяють розвиткові алергійних захворювань, погіршують перебіг хронічних патологічних процесів, негативно впливають на імунітет. Ураження навіть одного нігтя може стати джерелом інфікування шкіри, волосся, інших нігтьових пластин, травного каналу, сечостатевої системи, очей, порожнини рота та органів ЦНС [1].

У наш час однією з найбільш значущих проблем медичної мікології є саме оніхомікози. Серед населення доволі поширена думка, що цей стан є винятково косметичною проблемою, і в разі ураження нігтів не кожен поспішає по медичну допомогу до дерматолога. На жаль, багато лікарів інших спеціальностей також ігнорують факт оніхомікозів у пацієнтів, не звертають уваги або не вважають серйозним захворюванням. Водночас, з огляду на значне поширення оніхомікозів, що

створюють вогнище хронічної грибкової інфекції та негативно впливають на загальний стан організму, таке ставлення до проблеми є абсолютно неприпустимим [9].

Оскільки мікоз — це інфекційна хвороба, основним є етіотропне лікування. Елімінація збудника зумовлює зникнення всіх симптомів.

Потрібно зазначити, що в Україні, як і в усій Європі, оніхомікози посідають важливе місце в переліку показань до застосування системних протигрибкових препаратів. Оніхомікози переважно не піддаються місцевій терапії і значно поширені [10].

Засоби для лікування оніхомікозів повинні відповідати двом головним вимогам: добре проникати в нігтьові пластинки та не мати побічних ефектів, як загальних (пов'язаних з гепато-, нефротоксичністю), так і місцевих. Обираючи препарат, важливо враховувати, що на сьогодні в Україні за досить різноманітного спектра збудників оніхомікозів переважають асоціації дерматофітів з плісневими, рідше — дріжджоподібними грибами [2, 8, 12, 13].

У 1999 році в нашій державі під координацією кафедри дерматовенерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця було проведено «Ахіллес-проект». Акція охопила 16 областей України, у ній взяли участь 185 лікарів-дерматологів, яких контролювали й консультували 27 керівників підгруп — завідувачів кафедр медичних вузів, професорів, головних лікарів обласних шкірних диспансерів. Метою проекту було активне виявлення пацієнтів з грибковими захворюваннями для з'ясування реальної картини поширення мікозів в Україні, їх локалізації, етіології, середньої тривалості, використовуваних методів лікування, а також привернення уваги населення до необхідності й можливості вилікування таких хвороб, підвищення рівня поінформованості про сучасні методи терапії грибкових інфекцій.

У рамках проекту було обстежено 92 492 громадян, з яких у 28 823 (31 %) виявлено грибкові інфекції та у 14 715 (16 %) — оніхомікоз, що загалом становить 52 % виявлених випадків грибкових інфекцій. 29 % хворих на оніхомікози мали змішану мікотичну патологію (оніхомікоз із мікозом стоп, висівкоподібним лишаєм, епідермофітією складок, мікозом волосистої частини голови). У 10 % пацієнтів виявлено оніхомікоз нігтів рук, у 63 % — нігтів стоп, у 27 % — поєднаний оніхомікоз. Тотальний оніхомікоз мали 27 % (давність захворювання від 8 до 25 років, у середньому близько 10 років).

Дослідження показали, що в Україні переважають асоціації дерматофітів з плісневими (мікроміцетами), рідше — з дріжджоподібними

грибами [5]. Це дуже важливо враховувати під час вибору препарату для призначення хворому. А.В. Руденко та співавт. [11] наводять такі дані: дерматофіти в монокультури спричинюють 0,8 % оніхомікозів, мікроміцети в монокультури — 24,1 %, асоціації дерматофіти + мікроміцети + бактерії — 45,7 %, асоціації дерматофіти + мікроміцети + дріжджоподібні гриби — 25,6 %, асоціації дерматофіти + мікроміцети — 3,8 %. Було виявлено 33 роди, 103 види та 1728 штамів плісневих грибів із класів *Zygomycetes* (порядок *Mucorales*) та *Deuteromycetes* (порядки *Moniliales*, *Pycnidiales*, *Sphaeriales* та *Mycelia Sterilia*).

Лікування хворих на оніхомікоз слід планувати з урахуванням низки чинників. Під час вибору схеми лікування потрібно врахувати та оцінити за чотирибальною шкалою такі критерії [8]:

- форма ураження нігтьових пластинок (дистально-латеральна — 1 бал, піднігтьова біла — 2 бали, проксимальна — 3 бали, тотально-дистрофічна — 4 бали);
- кількість уражених нігтів (1–3 — 1 бал, 4–5 — 2 бали, 6–10 — 3 бали, більш як 10 — 4 бали);
- тривалість захворювання (до 1 року — 1 бал, 1–3 роки — 2 бали, 4–5 років — 3 бали, понад 5 років — 4 бали);
- площа ураженого нігтя (за найбільше ураженою нігтьовою пластиною) (менше ніж половина нігтя — 1 бал, половина нігтя — 2 бали, більше ніж половина нігтя — 3 бали, тотальне ураження із залученням матрикса — 4 бали);
- супутній мікоз шкіри (обмежений мікоз — 1 бал, поширений мікоз — 2 бали);
- рецидив захворювання і попередня терапія (вперше виявлене захворювання — 1 бал, рецидив — 2 бали);
- піднігтьові зміни (гіперкератоз чи оніхолізіс) (наявність — 4 бали).

За результатами сумачі балів автори методики пропонують поділяти хворих на такі клінічні групи:

- від 5 до 9 балів — легка форма оніхомікозу;
- від 10 до 15 балів — помірної тяжкості;
- від 16 до 20 балів — середньої тяжкості;
- понад 20 балів — тяжка форма.

При легкій формі автори рекомендують застосовувати лише місцеву терапію, при помірно тяжкій — системну терапію (якщо немає протипоказань), але можливе досягнення ремісії і за умови ретельного проведення лише місцевої терапії. У випадках оніхомікозів середньої тяжкості пацієнтам потрібно призначити системні антимікототики. При тяжкій формі автори рекомендують застосовувати комбіновану терапію [8]. За даними різних авторів, місцева фармакотерапія

оніхомікозів ефективна у 29–46,7 % хворих, системна – у 76–95 % пацієнтів [4, 6, 10]. У разі ретельного підбору засобів, схеми їх застосування ефективність місцевої терапії може сягати 70 %.

Вдалим засобом місцевого застосування при оніхомікозі є «Нейлексперт/Nailexper^т by Wartner», що не містить класичних антимікотиків і, відповідно, позбавлений їхніх побічних ефектів, впливає на грибкову флору за допомогою фізичних властивостей своїх інгредієнтів.

«Нейлексперт/Nailexper^т by Wartner» застосовують при грибкових ураженнях нігтів легкого та середнього ступенів тяжкості або для догляду за нігтями, що підпадають під ризик розвитку грибкової інфекції (як дріжджоподібних, так і плісневих). Особливо показаний особам, які часто перебувають у насиченому грибами середовищі (басейни, спортивні майданчики, сауни, пляжі, громадські душі тощо). «Нейлексперт/Nailexper^т by Wartner» призначають тільки дорослим.

У провідних країнах Європи «Нейлексперт/Nailexper^т by Wartner» зареєстровано як Medical device класу Іа для лікування грибкових інфекцій нігтя. Це відповідає терміну «виріб медичного призначення» за вітчизняними стандартами.

Дія препарату «Нейлексперт/Nailexper^т by Wartner» зумовлена властивостями комплексу DS12 Complex[™]. Вона також перекриває грибам, які уже існують, доступ до кисню та поживних речовин, що містяться в живих клітинах шкіри та нігтів і необхідні для росту та життєдіяльності грибків.

До складу комплексу DS12 Complex[™] входять плівкотвірні силіконові олії (циклометикон, натрію дигідроксицетилфосфат, диметиконол), декспантенол, іони срібла, молочна кислота, перексид водню.

Силіконові олії закривають просвіти в хітинової оболонці й перешкоджають доступу кисню, виділенню ферментів і всмоктуванню живильних речовин, необхідних для життєдіяльності й росту гриба. Вони також заповнюють мікротріщини й не дають грибам проникнути в ніготь, створюючи непроникну ліпофільну та гідрофобну плівку.

Відновлення ушкоджених нігтів у складі препарату «Нейлексперт/Nailexper^т by Wartner» забезпечує декспантенол, який має регенеративні і, в комбінації з гліцерином, зволожувальні та живильні властивості.

Іони срібла накопичуються усередині гіфів гриба, інгібують ферменти дихального ланцюга й роз'єднують процеси окиснення та окисного фосфорилування, внаслідок чого клітина гриба гине.

Молочна кислота та перексид водню додатково діють як антисептики широкого спектра дії.

Наводимо результати клінічного дослідження засобу «Нейлексперт/Nailexper^т by Wartner», проведеного в Чехії. Мета – дослідити ефективність й переносимість препарату «Нейлексперт/Nailexper^т by Wartner» у пацієнтів з оніхомікозом пальців ніг. Дизайн дослідження передбачав проведення двох паралельних досліджень. Загалом під спостереженням перебували 30 пацієнтів. З них 15 пацієнтів застосовували препарат протягом 12 тижнів з контрольним оглядом через 3 місяці після закінчення курсу, 15 пацієнтів пройшли безперервний курс тривалістю 6 місяців.

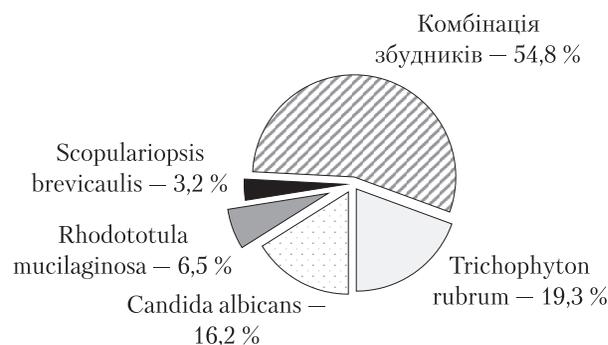


Рис. 1. Розподіл виявлених збудників оніхомікозу

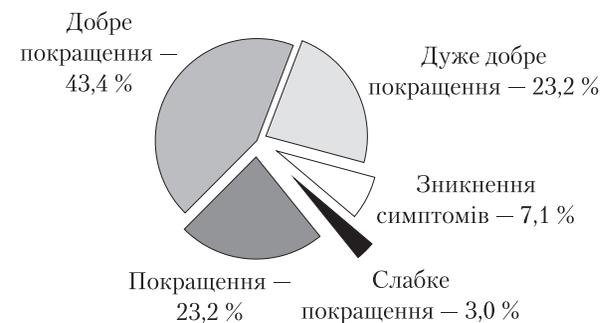


Рис. 2. Оцінка лікарями ефективності препарату «Нейлексперт/Nailexper^т by Wartner» через 12 тижнів лікування

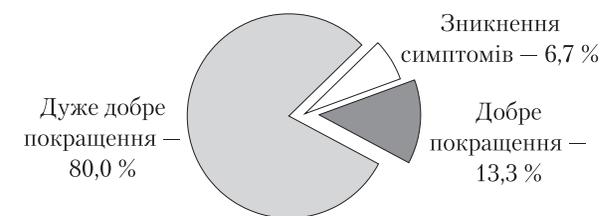


Рис. 3. Оцінка лікарями ефективності препарату «Нейлексперт/Nailexper^т by Wartner» через 6 місяців безперервного лікування

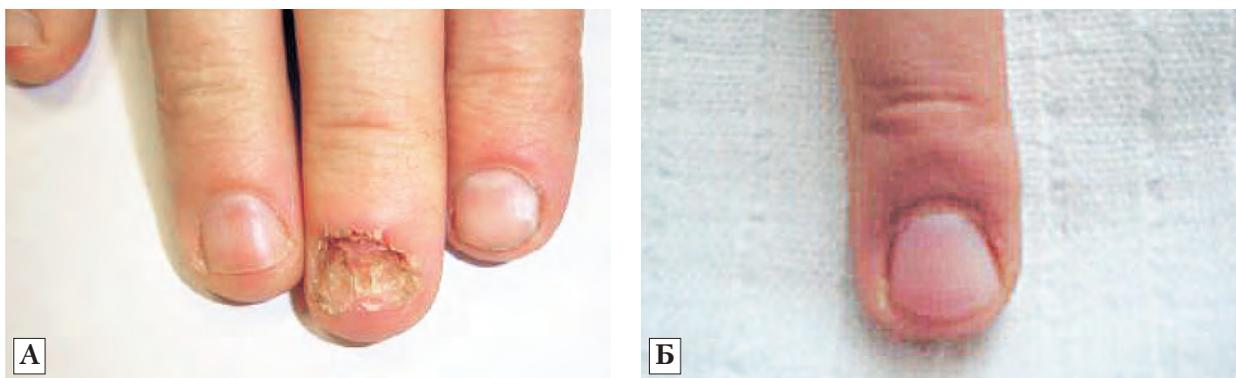


Рис. 4. Пацієнт 1. До (А) та через 12 тижнів застосування препарату «Нейлексперт/NailExpert by Wartner» (Б)



Рис. 5. Пацієнт 2. До (А) та через 12 тижнів застосування препарату «Нейлексперт/NailExpert by Wartner» (Б)

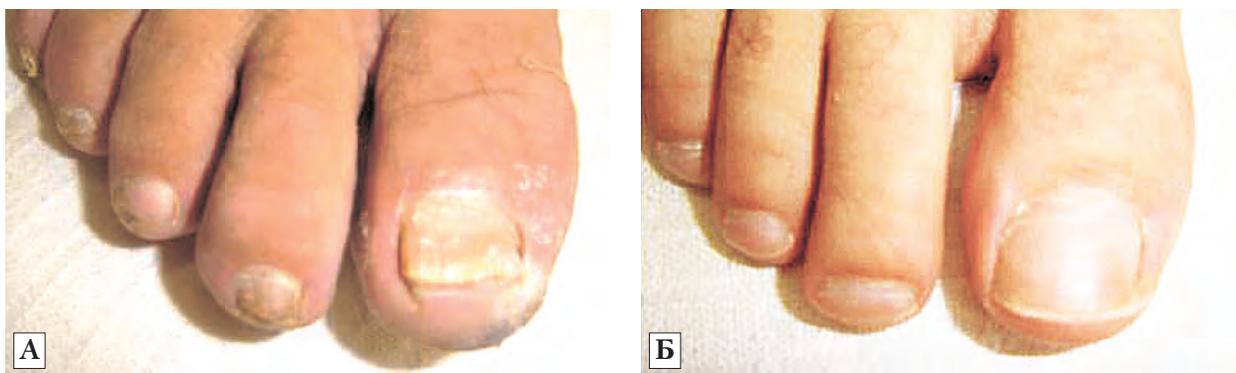


Рис. 6. Пацієнт 3. До (А) та через 12 тижнів застосування препарату «Нейлексперт/NailExpert by Wartner» (Б)



Рис. 7. Пацієнт 4. До (А) та через 12 тижнів застосування препарату «Нейлексперт/NailExpert by Wartner» (Б)

Після кожного візиту лікар і пацієнт заповнювали спеціальний опитувальник з метою якісного оцінювання результату. Також щоразу виконували мікологічне дослідження під мікроскопом (5 разів), огляд під лампою Вуда та фотодокументування. На початку дослідження й після закінчення курсу робили мікологічні посіви. На рис. 1 відображено розподіл виявлених збудників оніхомікозу, що відповідає попереднім аналогічним показникам.

Переносимість препарату оцінено як відмінну в усіх пацієнтів. Не було зафіксовано жодного випадку розвитку будь-яких побічних ефектів (почервоніння, лущення, свербіж). Усі пацієнти сприймали лікування добре. В усіх поліпшувався колір нігтьової пластини, зокрема вона посвітлішала, стала блискучою, еластичною і м'якою, зменшилися сухість і розшарування нігтьової пластини. Повідомлень про небажані ефекти не було.

І пацієнти, і лікарі серед переваг вказали зручну форму застосування, легку текстуру, відсутність запаху, що дає підстави визначити комплаєнтність засобу як високу.

Оцінка кількісних клінічних результатів дослідження також показала виражену ефективність препарату «Нейлексперт/Nailexpert by Wartner». Результати короткого курсу застосування (12 тижнів) демонструють і значне поліпшення зовнішнього вигляду нігтів, і елімінацію збудника (рис. 2).

За оцінками лікарів, відсоток пацієнтів зі «значним» і «дуже значним» поліпшенням підвищився з 36 (після 4 тижнів лікування) до 84 (після 12 тижнів лікування). Оцінка самих пацієнтів практично збігається з оцінкою лікарів: відсоток пацієнтів зі «значним» і «дуже значним» поліпшенням зріс із 37 (після 4 тижнів терапії) до 84 (після 12 тижнів терапії). Площа ураження зменшилась у всіх пацієнтів.

15 пацієнтів застосовували «Нейлексперт/Nailexpert by Wartner» протягом 6 місяців безперервно. У цій групі відсоток пацієнтів, що досягли «значного» і «дуже значного» поліпшення, зріс до 93 (рис. 3).

Кількісні лабораторні результати також продемонстрували значну ефективність препарату щодо різних видів грибів — у 60 % пацієнтів спостерігалася повна елімінація збудника після 8 тижнів терапії.

Зрозуміло, що навіть за досягнення елімінації грибової інфекції для зникнення клінічної симптоматики нігтьові пластини повинні повністю відрости й регенерувати, на що потрібно багато часу (повна регенерація нігтьової пластини триває приблизно півроку), але цей процес можна підтримати спеціальними інгредієнтами, які також входять до складу препарату «Нейлексперт/Nailexpert by Wartner». Задовільних результатів (на думку як лікарів, так і пацієнтів) досягнуто в усіх, кому було призначено лікування.

Задовільних результатів (на думку як лікарів, так і пацієнтів) досягнуто в усіх, кому було призначено лікування (рис. 4–7).

Висновки

Грибові інфекції (мікози) є однією з найгостріших проблем сучасної медицини. Важливе місце серед них посідають оніхомікози, на розроблення та впровадження заходів і засобів боротьби з якими спрямовуються зусилля численних спеціалістів — лікарів та фармацевтів. Великого значення надають в усьому світі створенню нових протигрибкових засобів та схем лікування. Результати наведеного клінічного дослідження свідчать про безсумнівну ефективність місцевої терапії препаратом «Нейлексперт/Nailexpert by Wartner». Отримані дані підтверджують протигрибковий ефект препарату та дають підстави стверджувати, що він відкриває нову можливість розширення портфеля ефективних антимікотичних засобів. «Нейлексперт/Nailexpert by Wartner» також може стати рішенням для тих пацієнтів, системна антимікотична терапія у яких з певних причин неприйнятна. Важливою є також можливість профілактичного використання місцевого протигрибкового засобу «Нейлексперт/Nailexpert by Wartner» у спортсменів або інших осіб, що піддаються підвищеному ризику зараження грибом.

При написанні статті використано результати дослідження «A clinical evaluation of the effect of the lotion Nailexpert dedicated to onychomycosis treatment», виконаного Н. Zelenkova, J. Molcanova для Omega Pharma corp, Belgium (Дані Omega Pharma).

Список літератури

1. Воржева И.И., Черняк Б.А. Аллергия к дерматофитным грибам // Аллергология.— 2004.— № 4.— С. 36–39.
2. Зими́на Т.В. К вопросу о безопасности применения системных противогрибковых препаратов // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2000.— № 2 (3).— С.12–15.
3. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Сучасні погляди на класифікацію мікроорганізмів — збудників шкірних та венеричних хвороб // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 3.— С. 7–11.
4. Коляденко В.Г., Короленко В.В., Бондур В.В. Протигрибкові засоби: сучасне та майбутнє // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 3 (14).— С. 49–57.
5. Коляденко В.Г., Степаненко В.І. Плісєневі гриби — етіопатогенетичне значення у виникненні та розвитку мікозів. Міф чи реальність? Еволюція наукових досліджень // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2001.— № 1.— С. 41–48.
6. Крибьер Б.Ж. (Cribier V.J.), Поль К. (Paul C.) Долговременная эффективность противогрибковых препаратов при лечении онихомикоза стоп: критический обзор // Дерматол. та венерол.— 2002.— № 3 (17).— С. 11–18.
7. «Круглый стол» по проблемам эпидемиологии, клиники и лечения микозов кожи и ее придатков // Дерматол. та венерол.— 2001.— 4 (14).— С. 64–79.
8. Кутасевич Я.Ф., Зими́на Т.В. Микозы стоп и онихомикозы у лиц пожилого и старческого возраста // Дерматол. та венерол.— 2003.— № 3.— С. 29–31.
9. Моцаренко Ю.Н., Верба Е.А., Глоба А.И. и др. Микозы стоп: профилактика и лечение. В поисках эффективной парадигмы // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 1.— С. 46–48.
10. Руденко А., Коваль Э., Полищук В., Заплавская Е. Онихомикозы в Украине // Ліки України.— 2000.— № 6 (35).— С. 22–24.
11. Руденко А., Коваль Э., Заплавская Е., Полищук В. Этиология онихомикозов у жителей Украины // Ліки України.— 2000.— № 10 (39).— С. 52–54.
12. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции.— М.: Бинум, 2004.— 252 с.
13. Katz H.I. Риск лекарственных взаимодействий при применении современных системных противогрибковых препаратов // Дерматол. та венерол.— 2003.— № 2.— С. 12–18.

В.В. Короленко

Состояние проблемы и современные подходы к ведению пациентов с онихомикозами

В статье представлено современное состояние проблемы онихомикозов в Украине и в мире. Приведены результаты исследований, демонстрирующих спектр возбудителей данной патологии, и показана клиническая эффективность средства «Найлэксперт/Nailexper by Wartner».

V.V. Korolenko

Current state of the onychomycoses and their treatment

The paper presents the current state of onychomycoses in Ukraine and in the world. The results of studies demonstrating the range of pathogens of this disease, and shows the clinical efficacy of the *Nailexper by Wartner*. □



Е.В. Кравец

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького
ККЛПУ «Городской кожно-венерологический
диспансер № 1 г. Донецка»

Случаи микроспории волосистой части головы у взрослых

Ключевые слова

Микроспория, лечение, тербинафин, возраст.

Микроспория — грибковое заболевание кожи и волос, которое вызывается различными видами грибов рода *Microsporum*. Микроспория волосистой части головы (*Microsporia capillitii*) отмечается почти исключительно у детей, взрослые больные составляют лишь 10–12 %. Заражение детей чаще всего происходит в возрасте от 1 до 13, реже 15 лет.

В медицинской литературе еще не получила широкого освещения роль патогенных и сапрофитных грибов в развитии аллергических процессов организма человека. Не подлежит сомнению, что в ряде случаев общий фон аллергической перестройки различных органов и систем человека может быть обусловлен или изменен грибковыми микроорганизмами (их продуктами жизнедеятельности), тем более, что микозы значительно разнообразны и широко распространены во всем мире.

По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый пятый житель нашей планеты страдает каким-либо грибковым заболеванием. Невзирая на очевидные успехи и достижения медицины, количество таких больных ежегодно увеличивается.

За последние десятилетия проблема грибковых заболеваний приобрела чрезвычайную актуальность. Это обусловлено резким увеличением заболеваемости микозами гладкой кожи и волосистой части головы у детей различного возраста, в том числе новорожденных [4], более тяжелым течением микотической инфекции на фоне частых нарушений иммунного статуса [1], изменением микробиологического пейзажа патологической флоры кожи [5].

За последние 20 лет на базе городского кожно-венерологического диспансера № 1 г. Донецка не было выявлено ни одного случая микроспории волосистой части головы у взрослых. В мае и июне 2012 года в стационар диспансера поступило 3 пациентки в возрасте 51, 52, 56 лет.

Случай 1

Больная С., 1961 года рождения, жительница Донецка, домохозяйка, обратилась с жалобами на зудящие высыпания на коже туловища, конечностях, выпадение волос на голове.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с апреля 2012 года, когда появились зудящие высыпания на правой ушной раковине, затем распространились на туловище, конечности, волосистую часть головы. Со слов пациентки, высыпания появились после контакта с котенком. Самостоятельно лечилась в течение 2 месяцев, применяла перексид водорода, фукарцин, противогрибковые кремы.

Анамнез жизни

Росла и развивалась соответственно возрасту. Вредные привычки: курит. Наследственность не отягощена. В течение жизни болела ОРВИ, вирусным гепатитом, пневмонией, бронхитом, имела сотрясение головного мозга, с 2010 года стоит на учете в Донецком областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом. Указаний на непереносимость лекарственных препаратов нет. 7 июня 2012 года обратилась к дерматологу ЦГБ № 14. Диагноз: распространенный микоз гладкой кожи и волосистой части головы, дано направле-

ние на стационарное лечение в городской кожно-венерологический диспансер № 1. Пациентка госпитализирована в отделение 11.06.2012.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

Патологический процесс носит распространенный характер и локализуется на волосистой части головы, лице, шее, туловище, нижних конечностях. На волосистой части головы в височных и затылочной зонах имеются обширные очаги поражения с нечеткими границами, волосы в очагах обломаны на одном уровне, выражено муковидное шелушение (рис. 1А). В лучах Вуда зеленое свечение волос в очагах поражения. Лабораторно 7.06.2012 в волосах обнаружены споры патологического гриба при бактериологическом посеве № 405. На 14-е сутки отмечен рост гриба *M. canis*.

На гладкой коже лица, шеи, туловища, нижних конечностях округлые очаги поражения с четкими границами в виде колец красного цвета, включенные одно в другое, между ними кожа сохраняет обычный цвет (рис. 1А, Б). Лабораторно обнаружен с гладкой кожи мицелий патологического гриба, бактериологический посев № 404 от 7.06.2012. На 14-е сутки отмечен рост гриба *M. canis*.

Диагноз

Распространенная микроспория волосистой части головы и гладкой кожи.

При поступлении пациентки в стационар были взяты все общеклинические анализы согласно клиническому протоколу. Патологии не выявлено.

Назначено лечение: гризеофульвин 8 таблеток в сутки, «Дарсил» 3 таблетки в сутки, «Линекс» 3 капсулы в сутки, диазолин 3 таблетки в сутки, йодо-мазевое лечение. 22.06.2012 у больной появились жалобы на зудящие очаги по всему общему покрову. При осмотре пациентки на коже туловища, конечностях, шее, лице выявлено полиморфную сыпь в виде множества мелких красных папул, отечных красных пятен, уртикарных элементов.

Сопутствующий диагноз: токсикодермия медикаментозная. Рекомендовано: отмена гризеофульвина, внутривенно «Реосорбилакт» 200 мл № 5, белый уголь по 2 таблетке 3 раза в сутки, «Ламикон» 250 мг 1 раз в сутки.

Явления токсикодермии на гризеофульвин регрессировали на пятые сутки.

Пациентка принимала «Ламикон» 250 мг 1 раз в сутки 28 дней с коррегирующей гепатопротекторной терапией.

В течение лечения в стационаре были проведены контрольные исследования излеченности.

Волосистая часть головы: К1 25.06.2012 (на 14-й день лечения) — спор патологического гриба не обнаружено. К2 02.07.2012 (на 21-й день лечения) — спор патологического гриба не обнаружено. К3 10.07.2012 (на 28-й день лечения) — спор патологического гриба не обнаружено.

Гладкая кожа: К1 18.06.2012 (на 7-й день) — мицелий патологического гриба не обнаружен. К2 18.06.2012 (на 10-й день) — мицелий патологического гриба не обнаружен. К3 25.06.2012 (на 14-й день) — мицелий патологического гриба не обнаружен.

Пациентка выписана из отделения 10.07.2012 с выздоровлением.

Случай 2

Большая М., 1960 года рождения, жительница Донецка, работает химлаборантом в ОАО «Донбассэнерго, обратилась с жалобами на поредение волос в правой теменно-височной зоне.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с февраля 2012 года, когда впервые на коже волосистой части головы появилось шелушение и поредение волос без субъективных ощущений. Причину заболевания связывает с кошками, которых кормила на улице. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно не лечилась. В последующем усилились выпадение волос, шелушение. 21.05.2012 обратилась к дерматологу по месту жительства. Лабораторно 21.05.2012 обнаружены споры патологического гриба в волосах при бактериологическом посеве № 2247. Врач-дерматолог направил пациентку в стационар с диагнозом микоза волосистой части головы.

Анамнез жизни

Росла и развивалась соответственно возрасту. Вредных привычек нет. Наследственность не отягощена. В течение жизни болела ОРЗ, бронхитом, в 1989 году — холецистэктомия. Указаний на непереносимость лекарственных препаратов нет. Пациентка госпитализирована в отделение 21.05.2012.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

Патологический процесс носит ограниченный характер и локализуется на волосистой части головы в правой височной зоне, где имеется очаг поражения до 5 см в диаметре с нечеткими границами, неправильной формы, волосы в

очагах обломаны на разном уровне, наряду с обломанными встречаются здоровые волосы, выражено мелкопластинчатое шелушение. В лучах Вуда зеленое свечение волос в очагах поражения. Лабораторно 21.05.2012 в волосах обнаружены споры патологического гриба при бактериологическом посеве № 2247. На 14-е сутки отмечен рост гриба *M. canis*.

Диагноз

Микроспория волосистой части головы.

При поступлении пациентки в стационар были взяты все общеклинические анализы согласно клиническому протоколу. Патологии не выявлено.

Назначено лечение: «Ламикон» 250 мг в сутки, «Дарсил» 3 таблетки в сутки, «Медобиотин» 1 таблетка в сутки, йодо-мазевое лечение.

В течение лечения в стационаре были проведены контрольные исследования излеченности.

Волосистая часть головы: К1 4.06.2012 (на 14-й день лечения) – спор патологического гриба не обнаружено. К2 11.06.2012 (на 21-й день лечения) – спор патологического гриба не обнаружено. К3 18.06.2012 (на 28-й день лечения) – спор патологического гриба не обнаружено.

Пациентка выписана из отделения 18.06.2012 с выздоровлением, провела в отделении 28 койко-дней.

Случай 3

Больная Н., 1950 года рождения, жительница Донецка, пенсионерка, обратилась с жалобами на поредение волос в теменной зоне головы.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с марта 2012 года, когда впервые в теменной области головы стали выпадать волосы. Появление очага поражения пациентка связывает со стрессом. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно лечилась примочками чая. В последующем очаг поражения увеличивался в размерах, появилось чувство покалывания кожи волосистой части головы в теменной области. Обратилась к дерматологу по месту жительства 28.05.2012. Пациентка обследована лабораторно: в волосах обнаружены споры патологического гриба № 28 (бактериологический посев). Врачом дано направление на стационарное лечение.

Анамнез жизни

Росла и развивалась соответственно возрасту. Вредных привычек нет. Наследственность не



Рис. 1. Больная С. Патологический процесс



Рис. 2. Больная Н. Патологический процесс, локализованный в теменной зоне

отягощена. В течение жизни болела ОРВИ, бронхитом, хроническим холециститом, киста поджелудочной железы, остеохондроз поясничного отдела позвоночника, гипертоническая болезнь 2 степени. Указаний на непереносимость лекарственных препаратов нет. Пациентка госпитализирована в отделение 29.05.2012.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Патологии со стороны внутренних органов не выявлено. Патологический процесс носит ограниченный характер и локализуется на волосистой части головы в теменной зоне, где имеется очаг поражения до 2 см в диаметре с четкими границами округлой формы, волосы в очагах обломаны на одном уровне, выражено мелкопластинчатое шелушение (рис. 2). В лучах Вуда зеленое свечение волос в очагах поражения. Лабораторно 28.05.2012 в волосах обнаружены споры патологического гриба при бактериологическом посеве № 28. На 14-е сутки отмечен рост гриба *M. canis*.

Диагноз

Микроспория волосистой части головы.

При поступлении в стационар пациентки были взяты все общеклинические анализы согласно клиническому протоколу. Патологии не выявлено.

Назначено лечение: «Ламикон» 250 мг в сутки, «Дарсил» 3 таблетки в сутки, «Медобiotин»

1 таблетка в сутки, «Берлиприл» 20 мг в сутки, «Корвалтаб» 1 таблетка 2 раза в сутки, йодо-мазевое лечение.

В течение лечения в стационаре были проведены контрольные исследования излеченности.

Волосистая часть головы: К1 12.06.2012 (на 14-й день лечения) — спор патологического гриба не обнаружено. К2 19.06.2012 (на 21-й день лечения) — спор патологического гриба не обнаружено. К3 26.06.2012 (на 28-й день лечения) — спор патологического гриба не обнаружено.

Пациентка выписана из отделения 26.06.2012 с выздоровлением, провела в отделении 28 койко-дней.

Выводы

Таким образом, особенностями представленных случаев микроспории волосистой части головы являются:

- возраст пациентов;
- хорошая переносимость системного антимикотика «Ламикон» в суточной дозе 250 мг (согласно инструкции к препарату) в течение 28 дней, которая привела к полному лабораторному, люминесцентному и клиническому излечению;
- отсутствие побочных эффектов лечения «Ламиконом» на фоне ВИЧ-инфекции;
- безопасность приема препарата «Ламикон» на фоне хронического холецистита.

Список литературы

1. Абидова З.М., Арифов С.С. Особенности эпидемиологии дерматомикозов и разработка методов патогенетической терапии // Новости дерматол. и венерол.— 2002.— № 2.— С. 8—9.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Ламікон. Реєстраційне посвідчення № Р.2714/01/01.
3. Калюжная Л.Д., Королева Ж.В., Турик Н.В. Случай резистентной терапии микроспории волосистой части головы // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 1999.— № 2.— С.85—86.
4. Кулага В.В., Романенко И.М., Афонин С.Л. и др. Аллергия и грибковые болезни: Руководство для врачей.— Луганск: Элтон-2, 2005.— 520 с.
5. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В., Пятикоп И.Л. Микроспория сегодня: эпидемиология, особенности клиники, диагностики, лечения // Дерматол. та венерол.— 2003.— № 2.— С. 43—47.
6. Новицкий Р.И. Современные методы терапии грибковых дерматозов // Новости фармации и медицины.— 1996.— № 2—3.— С. 34—40.
7. Потекаев Н.С., Кудрина М.И., Потекаев Н.Н. Ламизил при микроспории // Вестн. дерматол.— 1997.— № 5.— С. 69.
8. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей.— М.: Бинном, 2008.— 440 с.
9. Умаханов А.Х. Клиническое течение и эффективность специфической терапии дерматофитий волосистой кожи головы у детей с сопутствующими гельминтами: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1999.— 27 с.
10. Федотов В.П., Лещенко В.М., Кубась В.Г. Актуальные вопросы дерматофитий // Дерматол., косметол., сексопатол.— 2000.— № 2 (4).— С. 7—10.
11. Цой М.Р., Алаева М.Д. / Тез. докл. VII Рос. съезда дерматологов и венерологов.— Казань, 1996, Ч. 2.— С. 9.
12. Шадыев Х.К. Ультраструктура *Microsporum canis* и ее изменения под влиянием гризеофульвина: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1976.— 17 с.

О.В. Кравець

Випадки мікроспорії волосистої частини голови у дорослих

Випадки мікроспорії волосистої частини голови (*Microsporia capillitii*) зустрічаються переважно у дітей. Тому цікавим є опис симптомів та перебіг трьох випадків цього захворювання у пацієнток у віці 51, 52, 56 років. Проведено лікування антимікотичним препаратом «Ламікон» по 250 мг на добу протягом 28 днів. Досягнуто повного лабораторного, люмінесцентного та клінічного одужання в усіх цих випадках.

E.V. Kravets

Cases of scalp microsporia in adults

Microsporia (*Microsporia capillitii*) usually affects children. Therefore, clinical cases of microsporia in patients of 51, 52 and 56 years old appears interesting. Treatment with *Lamikon* 250 mg per day during 28 days was conducted. Total recovery was shown in all cases. □



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

«Итракон» в терапии онихомикозов

Ключевые слова

Онихомикоз, лечение, «Итракон».

Грибковые заболевания составляют значительную часть инфекционной патологии человека. Для грибковой инфекции кожи и ее придатков на современном этапе характерна значительная распространенность, тенденция к хроническому течению и устойчивость даже к самым современным методам терапии [2, 9, 15].

Во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости онихомикозом, что обусловлено увеличением количества пожилых людей и иммунокомпрометированных лиц (ВИЧ-инфицирование, иммуносупрессивная терапия), высокой физической активностью населения (частое посещение бассейнов, аквапарков, фитнес-клубов), ухудшением экологической обстановки. Онихомикозы являются причиной каждого третьего обращения к дерматологу, их распространенность увеличивается с возрастом от 3 % у детей и подростков до 45 % и более у пожилых людей [1, 10]. Во время проведения в Украине акции по активному выявлению пациентов, страдающих микозами, оказалось, что более 31 % населения страдает грибковыми заболеваниями, из них 52 % — онихомикозом [2]. В Великобритании, Финляндии, США, Канаде, Италии заболевание выявлено у 4,7–26 % обследованных [6, 7, 9, 10]. Следует особо отметить, что онихомикоз влияет на качество жизни и приводит к развитию более или менее серьезных осложнений (нарушение периферической микроциркуляции, обострение диабетической стопы, рецидивирующего тромбоза, рожистого воспаления, бактериальной инфекции, бронхиальной астмы, крапивницы).

Онихомикоз может встречаться у больных рубромикозом (на стопах и кистях), эпидермофитией стоп, хронической трихофитией и фавусом (преимущественно на кистях), крайне ред-

ко — при микроспории. Более 90 % случаев онихомикозов вызваны дерматофитами. На сегодняшний день наибольшее значение имеют рубромикоз и эпидермофития ногтей, поскольку поражения, обусловленные *T. rubrum*, выявляются в 90–93 % случаев, а *T. mentagrophytes* — в 3–4 %, на долю каждого из остальных возбудителей приходится десятые части процента [4, 7, 18].

Современные особенности проявления онихомикозов свидетельствуют о том, что участились случаи поражения ногтей, вызванные дрожжеподобными грибами *Candida spp.*, которые могут встречаться у 10–15 % пациентов, преимущественно на кистях. «Недерматофитные» плесени, такие как *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Acromonium spp.* и некоторые другие, могут вызывать около 5 % онихомикозов. Плесневые грибы в 10–15 % случаев сопровождают дерматофитную инфекцию, обуславливая смешанную природу заболевания [8, 9]. Такая неоднородность этиологии онихомикозов объясняет случаи неэффективности ряда противогрибковых средств, действующих только или преимущественно против дерматофитов [13, 17].

Заражение онихомикозом происходит через предметы обихода: коврики в ванной, мочалки, обувь, маникюрные принадлежности, а также при посещении бассейна, бани, сауны, спортзала, душевой. Патогенные грибы сохраняются вследствие плохого отвода сточных вод, недостаточной уборки и дезинфекции, использования деревянного неокрашенного оборудования. Если в семье есть больной микозом стоп или онихомикозом, возможна внутрисемейная передача возбудителя при пользовании общей обувью, мочалками, полотенцами, недостаточной обработкой ванны после мытья, ковриков в ванной ком-

нате. Онихомикозы представляют собой длительно существующий очаг грибковой инфекции, способный вызвать сенсбилизацию организма антигенами мицелия и токсинами (красный трихофитон и плесневые грибы). Возникновению онихомикозов способствуют следующие факторы. Инфицирование ногтей провоцируют травмы ногтя, которые могут быть обусловлены слишком тесной обувью. Длительное давление сбоку или спереди ведет к отгибанию ногтя, при этом между ногтевой пластинкой и ложем образуются идеальные входные ворота для грибов [3, 5, 14]. Влажная и теплая среда — еще один фактор, благоприятствующий развитию онихомикоза стоп и ногтей. «Субтропические» условия, создаваемые обувью, которая затрудняет воздухообмен, размягчает кожу и ногти, подготавливают почву для заселения грибами. Высокая пораженность онихомикозами отмечена у солдат срочной службы, спортсменов, шахтеров, рабочих горнорудных производств, металлургических комбинатов, строителей туннелей, укладчиков, работников сельского хозяйства старше 50 лет. Более подвержены заболеванию с тяжелым течением процесса лица, страдающие соматической и эндокринной патологией (хронический гепатит, сахарный диабет, ожирение); иммунодефицитами различного генеза (атопический статус, ВИЧ-инфекция и др.); нарушениями кровообращения (облитерирующий эндартериит, тромбоз, варикозное расширение вен, синдром Рейно), а также получающие кортикостероидные гормоны, массивную антибиотикотерапию и иммуносупрессивные препараты [3, 11].

Обычно при онихомикозах поражается дистально-латеральная или проксимальная зоны ногтевой пластинки и подногтевой зоны, при этом возбудитель располагается не только в ногтевой пластинке, но и в ложе ногтя, пространстве между ним и пластинкой, иногда в матрикс [4, 5, 7, 8, 10, 13]. В связи с отсутствием субъективных ощущений при онихомикозах первичным развитием процесса в ногтях стоп преобладает поздняя обращаемость пациентов, когда поражение ногтей становится распространенным, а наружное лечение малоэффективно [10].

Согласно современной классификации, выделяют дистальный подногтевой онихомикоз, проксимальный подногтевой онихомикоз, белый поверхностный онихомикоз и тотальный дистрофический онихомикоз. Дистальный подногтевой онихомикоз встречается наиболее часто и вызывается, как правило, *T. rubrum*. Грибы проникают в дистальные участки ногтевого ложа из рогового слоя окружающей кожи и поражают ногти как кистей, так и стоп, причем последние в

4 раза чаще. Для клинической картины характерно утолщение ногтевой пластинки и в некоторых случаях отделение от гиперкератотического ногтевого ложа. Проксимальный подногтевой онихомикоз — самая редкая форма заболевания. К его возбудителям относятся преимущественно дерматофиты, прежде всего *T. rubrum*, иногда дрожжи, особенно *C. albicans*, а также плесневые грибы типа *Hendersonula toruloidea*. Возбудитель вначале поражает ногтевую пластинку и инфицирует проксимальную часть ногтевого ложа [4, 9]. Проксимальный подногтевой онихомикоз наблюдается в основном у иммунокомпрометированных пациентов, особенно часто у ВИЧ-инфицированных. При этой форме онихомикоза также возможно вторичное бактериальное инфицирование и последующее потемнение ногтя. Белый поверхностный онихомикоз встречается крайне редко, примерно в 90 % случаев вызывается *T. mentagrophytes*, реже — плесневыми грибами типа *Aspergillus spp.*, проникающими в поверхностные слои ногтевых пластинок, при этом образуется крошащаяся белая поверхность. Тотальный дистрофический онихомикоз может быть следствием дистального или проксимального онихомикоза и вызывается, как правило, дерматофитами, однако у больных с хроническим кожно-слизистым кандидозом возбудителем часто является *C. albicans*, в этих случаях возможно полное разрушение ногтевой пластинки.

Диагностика онихомикозов основывается на клинической картине с обязательным подтверждением диагноза микроскопическим (при обнаружении гриба или его элементов в пораженных тканях) и, при возможности, культуральными методами исследования (посев на специальных питательных средах, чаще всего на агаре Сабуро). Однако в практике работы дерматовенерологов лабораторное исследование на патогенные грибы обычно ограничивается только микроскопией ногтевых пластинок (тест с КОН), которая не определяет вид патогенного гриба. Отсутствие культурального исследования является одной из причин неэффективности ряда фунгицидных средств, нередко назначаемых не по показаниям [1, 7, 10].

Одним из актуальных и сложных вопросов, которые постоянно возникают у практических врачей, является эффективное лечение онихомикозов. Распространению и отсутствию в ряде случаев эффекта от терапии способствует также зачастую ненадлежащее отношение пациентов к болезни. Больной знает, что от онихомикоза «не умирают», а с другой стороны, лечение требует как больших временных, так и немалых финансовых затрат. Не видя результата в первые неде-

ли терапии, пациенты часто ее прекращают, не доведя до логического завершения. Таким образом, человеческий фактор в который раз оказывается «двигателем прогресса», заставляя искать наиболее комплаентные пути решения проблемы терапии ониомикозов.

В литературе приводятся многочисленные данные о сравнительной эффективности различных методов терапии ониомикозов: местного (локального) применения антимикотиков в виде мазей, лаков и пластырей в наборах для лечения ногтей, хирургического удаления ногтевой пластины с последующим лечением ногтевого ложа противогрибковыми средствами, содержащими йод, уксусную, бензойную, карболовую кислоты, ундецилинатами, имидазольными производными, а также препаратами общего действия. Даются сравнительные оценки эффективности того или иного метода и примененного препарата [1, 4].

При назначении терапии необходимо учитывать клиническую форму заболевания, распространенность процесса, скорость роста ногтей, общее состояние, способ применения препарата, финансовые возможности пациента. Местную терапию назначают больным с дистальным и латеральным подногтевым ониомикозом. Методы наружной терапии избирают при противопоказаниях к применению антимикотиков системного действия. Антимикотические препараты системного действия назначают пациентам с множественными поражениями ногтей (как правило, свыше 4–5) и кожи, проксимальным подногтевым ониомикозом, тотальным дистрофическим, дистальным латеральным с вовлечением в процесс матрикса, а также в случаях отсутствия эффекта от местной терапии. При гиперкератозе и тотальном ониомикозе следует удалить пораженные ногти и роговые наслоения в области ложа с помощью кератолитических средств.

В последнее время в распоряжении специалистов весьма значительное количество медикаментов, обладающих противогрибковым эффектом. Наиболее актуальными критериями при выборе системных противогрибковых средств являются эффективность, безопасность, комплаентность, экономичность [2]. Одним из таких антимикотиков общего (системного) действия является итраконазол.

Итраконазол (производное триазола) активен в отношении инфекций ногтей, вызываемых дерматофитами, плесневыми и дрожжевыми грибами. Точкой приложения действия большинства антимикотиков является клеточная мембрана гриба. В отличие от других эукариотических клеток она содержит значительное количество фосфолипида эргостерина, регули-

рующего ее текучесть. Эргостерин играет существенную роль в сохранении структурной целостности, проницаемости клеточной мембраны и функций мембраносвязанных ферментов, нарушение его биосинтеза приводит к замедлению роста грибковой клетки вплоть до ее гибели [3, 8].

Установлено, что итраконазол ингибирует синтез эргостерола, фосфолипидов и триглицеридов клетки гриба, влияя на стерольный метаболизм через 14-диметилазную систему и ферменты P450 и C-оксидазу. Это приводит к уменьшению синтеза эргостерола, нарушению функции мембран, накоплению в грибковой клетке 14-метилированных стероидов, токсичных эндопероксидов, что ведет к ее набуханию и разрушению клеточных органелл, а в конечном счете и самой клетки [12, 16].

Благодаря своей липофильности принятый внутрь итраконазол хорошо всасывается, быстро проникает в ткани, накапливается в очагах микоза в высоких концентрациях, где, воздействуя на липидсодержащие клеточные мембраны, обуславливает антимикотический эффект, поступает в кожу и ее придатки тремя способами: путем экскреции сальными железами, потовыми железами и с помощью простой диффузии. Так, в кератине ногтевой пластины благодаря диффузии из матрицы и ногтевого ложа он обнаруживается уже через неделю от начала лечения и длительно персистирует в ней по окончании 3-месячного курса терапии, что объясняется его кератофильностью — сродством «Итракона» к кератину.

Препарат аккумулируется в очагах микоза, в матриксе, в ногтевом ложе в концентрациях, значительно превышающих его содержание в плазме крови, а в ногтевой пластинке — почти в 20 раз. Уже через неделю лечения итраконазол обнаруживается в кератине ногтевой пластинки, а после 3-месячной терапии персистирует в ногтевой пластинке в течение 6–9 месяцев, что объясняют сродством к кератину [9, 12]. «Итракон» не возвращается обратно в кровоток из ногтевой пластинки и уже через неделю после прекращения приема не обнаруживается в плазме крови, что уменьшает риск развития побочных явлений и создает условия для разработки схемы пульс-терапии [3, 7, 10]. Особенностью схемы пульс-терапии является ее безопасность, связанная с периодами, когда препарата нет в крови. Тем самым «дается отдых» органам и системам, связанным с трансформацией и выведением препарата (прежде всего печени), чего при постоянном применении (в случае ламизила, кетоконазола, гризеофульвина) не происходит. Это по-

зволяет также назначать «Итракон» одновременно с другими препаратами, что особенно важно при лечении пожилых пациентов.

Схемы пульс-терапии системными антимикотиками характеризуются более высокой приемлемостью для пациентов, которые легче переносят это лечение. Продемонстрировано и фармакоэкономическое преимущество пульс-терапии перед стандартными схемами.

Итраконазол отличается хорошей переносимостью. Препарат не назначают беременным и кормящим грудью матерям. Осложнения редки, чаще в виде дискомфорта в области надчревя, тошноты, диспепсии, изредка рвоты. Возможны преходящие изменения печеночных трансаминаз. У отдельных больных описаны случаи высыпания на коже, кожный зуд.

В клинической практике при лечении итраконазолом применяется схема пульс-терапии — по 2 капсулы 2 раза/сут в течение недели с последующим 3-недельным перерывом.

Цель работы — изучение клинической эффективности и безопасности отечественного препарата «Итракон» (ОАО «Фармак», Украина) у больных онихомикозом.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 52 больных с онихомикозом (27 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 25 до 67 лет, с давностью микотического поражения ногтей от 6 месяцев до 27 лет. При обследовании у 38 пациентов был выявлен дистально-латеральный, у 11 — тотальный дистрофический, а у 3 — поверхностный тип онихомикоза.

Поражение ногтей стоп отмечено у 43 больных, одновременно поражены ногтевые пластинки на кистях стопах у 9 пациентов. Поражение всех ногтевых пластинок стоп выявлено у 14 больных, 5–7 ногтевых пластинок — у 26, 3–4 ногтевых пластинок — у 10, а 1–2 ногтей на больших пальцах стоп — у 2 пациентов. Онихогрифоз ногтей на больших пальцах стоп отмечен у 5 больных (таблица).

Всем пациентам до начала лечения проведено микроскопическое и культуральное исследование. Мицелий гриба микроскопически обнаружен у всех 52 больных, посев на среду Сабуро выявил рост *T. rubrum* у 45, *T. menthagrophites var. interdigitale* — у 3, *Candida albicans* — у 2, а у 2 больных не наблюдался рост культуры гриба. Общеклинические лабораторные показатели были в пределах физиологической нормы.

У больных диагностирована сопутствующая патология: сахарный диабет (4 больных), тиреотоксикоз (2), вегетососудистая дистония (8), гастрит (5), холецистит (8), артериальная гипертен-



Рисунок. Больной М., 31 год. После 3-месячного курса пульс-терапии

зия (11), варикозное расширение вен нижних конечностей (16), псориаз (3).

Лечение больных онихомикозом препаратом «Итракон» проводили в режиме пульс-терапии на протяжении 3–4 месяцев, согласно которой больные в течение 1 недели принимали ежедневно по 2 капсулы 2 раза/сут (утром и вечером), затем следовал 3-недельный перерыв в лечении, после чего — очередной 7-дневный курс (цикл) лечения.

Результаты и обсуждение

У большинства больных онихомикозом ногтей пальцев стоп и сочетанным поражением (43 больных — 82,7 %) по окончании 3-месячного курса пульс-терапии «Итраконом» было получено значительное клиническое улучшение течения микоза: ногтевые пластинки на пальцах кистей отросли на 70–80 %, на стопах — до 30–50 %. Медленнее отрастали ногти на I пальцах стоп, в связи с чем 6 (13,9 %) больным лечение «Итраконом» было продлено до 4 месяцев (рисунок). У 9 больных, имевших онихомикоз ногтевых пластинок пальцев кистей от 1 до 8 и получавших «Итракон» в течение 2 месяцев, по окончании курса лечения отмечено отрастание на 50 % (от проксимальной части) визуально здоровых ногтей независимо от клинической формы и количества пораженных ногтевых пластинок. Через 4–6 месяцев у всех пациентов установлено клинико-этиологическое излечение. Побочные эффекты не отмечены. В свободные от приема препарата дни эти больные никакой патогенетической терапии не получали. Клиническое и микологическое излечение достигнуто у всех пациентов в различные сроки. Так, у большинства больных микологическое излечение достигнуто через 3–4 месяца лечения, у 4 — через 4,5 месяца и у 1 пациента (пожилого мужчины с патологией сосудов нижних конечностей) — через 5 месяцев. По окончании терапии у всех больных восстановилась структура

Таблица. Характеристика поражений ногтевых пластинок

Показатель	Мужчины (n = 27)	Женщины (n = 25)	
Онихомикоз	Дистально-латеральный	18	20
	Тотальный дистрофический	8	3
	Поверхностный	1	2
Поражение ногтей стоп	23	20	
Поражение ногтей стоп и кистей	4	5	
Поражение ногтевых пластинок	Все	4	10
	5–7 ногтевых пластинок	18	8
	3–4 ногтевые пластинки	3	7
	1–2 ногтевые пластинки	2	0

ногтевых пластинок, микроскопически мицелий гриба не обнаружен. Общеклинические данные находились в пределах физиологической нормы. Наши наблюдения совпадают с данными других авторов, проводивших лечение значительного количества больных онихомикозами итраконазолом по такой же схеме. При отдаленных наблюдениях до 12 месяцев рецидивов микоза не зарегистрировано.

Таким образом, лечение препаратом «Итракон» больных онихомикозом обусловило клиническое и микологическое выздоровление всех пациентов в течение 3–6 месяцев лечения. Это подтверждает высокую эффективность «Итракона» в лечении онихомикоза, вызванного дерматофитами. Пульс-терапия онихомикозов «Итраконом» высокоэффективна, безопасна, хорошо переносится больными. Учитывая достаточно высокую эффективность, сравнительную безопасность, комплаентность и экономичность, од-

ним из альтернативных средств выбора для лечения онихомикозов кистей и стоп можно признать отечественный препарат «Итракон».

Выводы

1. «Итракон» хорошо переносят все больные. В ходе исследования не было отмечено ни одного случая развития нежелательных побочных явлений и отклонения от нормы лабораторных показателей.

2. При онихомикозе, обусловленном дерматофитами, выздоровление, по нашим данным, наступает практически в 100 % случаев.

3. Рецидивов онихомикоза в течение 12 месяцев не наблюдалось.

4. «Итракон» является высокоэффективным препаратом при онихомикозе. Применение препарата по схеме пульс-терапии не только удобно для больного, но и предотвращает развитие серьезных побочных эффектов.

Список литературы

1. Адашкевич В.П. Онихомикозы: клинические формы, современные методы терапии: Практик. пособие для врачей.— Минск, 2001.— 22 с.
2. Ахиллес-проект // Дерматол. Косметол. Сексопатол.— Днепропетровск, 2000.— Т. 1, № 3.— С. 205–206.
3. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Некоторые аспекты патогенеза и терапии онихомикозов // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2006.— № 6.— С. 65–68.
4. Васенова В.Ю., Сергеев Ю.В., Бутов Ю.С. Некоторые аспекты эпидемиологии онихомикозов // Матер. II Всероссийского конгресса по медицинской микологии.— М., 2004.— Т. IV.— С. 23–24.
5. Котрехова Л.П. Сахарный диабет и онихомикоз стоп: этиология, клиника, лечение // Вестн. дерматол.— 2008.— № 6.— С. 89–93.
6. Кубанов А.А., Фриго Н.В. Результаты многоцентрового скринингового исследования этиологической структуры возбудителей онихомикоза в Российской Федерации // Вестн. дерматол.— 2007.— № 4.— С. 6–11.
7. Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Руководство по практической микологии.— М.: ФИД «Деловой экспресс», 2001.— 71 с.
8. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Микоз стоп, онихомикоз: оптимальная программа лечения // Врач.— 2006.— № 2.— С. 34–38.
9. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы.— СПб, 2006.— 182 с.
10. Рукавишников В.М. Микозы стоп.— М.: ЭликсКом., 2003.— 334 с.
11. Самцов А.В. Особенности лечения онихомикозов у пожилых людей // Вестн. дерматол. и венерол.— 2004.— № 2.— С. 60–62.

12. Самцов В.А. Итраконазол в лечении онихомикозов // Медицинский вестник.— 2009.— № 27 (496).— С. 17—19.
13. Степанова Ж.В. К этиологии онихомикоза // Вестн. дерматол. и венерол.— 2002.— № 2.— С. 57—58.
14. Тарасенко Г. Н. Современные аспекты практической микологии // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2006.— № 6.— С. 49—61.
15. Brillowska-Dabrowska A., Saunte D.M., Arendrup M.C. Five-hour diagnosis of dermatophytenail infections with specific detection of *Trichophyton rubrum* // J. Clin. Microbiol.— 2007.— Vol. 45, N 4.— P. 1200—1204.
16. Cohen A.D., Medvesovsky E., Shalev R., Biton A. An independent comparison of terbinafine and itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis // J. Dermatolog. Treat.— 2003.— Vol. 14, N 4.— P. 37—42.
17. Gupta A.K., Ryder J.E., Summerbell R.C. Onychomycosis: classification and diagnosis // J. Drugs Dermatol.— 2004.— Vol. 3, N 1.— P. 51—56.
18. Mochizuki T., Kawasaki M., Tanabe H., Ishizaki H. A nail drilling method suitable for the diagnosis of onychomycosis // J. Dermatol.— 2005.— Vol. 32, N 2.— P. 108—113.

Л.А. Болотна, К.С. Шмелькова

«Ітракон» у терапії оніхомікозів

У статті розглянуто сучасні аспекти етіопатогенезу та клінічних виявів оніхомікозу, наведено результати лікування оніхомікозу «Ітраконом». Показано значну ефективність та добру переносимість препарату.

L.A. Bolotnaya, E.S. Shmelkova

Itrakon in the therapy of onychomycosis.

Modern aspects of etiopathogenesis, clinical manifestations of onychomycosis are presented in the article. Clinical results of the onychomycosis treatment and efficacy of *Intrakon* are shown. □



Л.С. Осипова, И.Я. Кононенко,
С.Я. Сольский, Ж.Н. Юрчук, А.А. Асатова

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

Генитальный герпес: особенности течения и лечения в современных условиях

Ключевые слова

Противирусная терапия, «Валавир», герпетическая инфекция.

Герпетическая инфекция является чрезвычайно широко распространенным заболеванием человека. Она занимает второе место после гриппа как причина смертности от вирусных инфекций (по данным ВОЗ) [2–4, 12]). О высокой распространенности возбудителя — вируса простого герпеса (ВПГ) свидетельствуют сероэпидемиологические исследования, выявившие у 93 % взрослых людей антитела в сыворотке крови к ВПГ-1 и у 83 % — к ВПГ-2. Первая «встреча» с ВПГ происходит чаще всего в первые 2–3 года жизни. Первичное инфицирование ВПГ в большинстве случаев остается незамеченным, лишь у 1/6 части пациентов наблюдаются клинические проявления. Особенностью герпетической инфекции является склонность к рецидивированию, которая отмечается у 1/3 пациентов [1, 12]. Заболеваемость генитальным герпесом в России за период с 1993 по 2000 год выросла с 8,5 до 18,4 случая на 100 000 населения, в Москве — с 11,0 до 74,1 случая на 100 000 населения (6,4).

Опасность герпетической инфекции заключается в том, что практически доказано ее прямое онкогенное действие, а также не прямой канцерогенный эффект, что проявляется в нарушении функции клеточных протонкогенов и приводит к возникновению рака шейки матки у женщин, а также рака предстательной железы у мужчин [1–3, 7, 12]. Неоспорима роль герпесвирусной инфекции в патогенезе карциномы шейки матки и различных степеней интраэпителиальной неоплазии (CIN) [1, 2, 3]. ВПГ-2 способствует онкогенной трансформации многослойного плоского и цилиндрического эпителия шейки

матки, вызывая дисплазию. При этом для злокачественного перерождения не требуется постоянного присутствия вируса в клетке, так как он действует по «одноударному» механизму («hit-and-run», то есть «ударить и убежать») [12, 13].

Бессимптомное носительство вируса у женщин является причиной риска развития врожденной герпетической инфекции у детей в 75 % случаев и привычных выкидышей [12, 13, 16].

Кроме того, доказан механизм иммунодепрессивного действия вирусов герпеса на иммунокомпетентные клетки с образованием циркулирующих иммунных комплексов, что может приводить к поражению сперматозоидов у мужчин в виде иммобилизации гамет и образованию антиспермальных антител, что является фактором риска развития мужского бесплодия [2, 12, 14].

В 40 % случаев первичное инфицирование ВПГ-1 осуществляется воздушно-капельным путем. Передача ВПГ-2 происходит преимущественно половым (контактным) путем. Входными воротами служат неповрежденные слизистые оболочки и поврежденная кожа [2, 3].

В этиологии генитального герпеса основное значение имеет ВПГ-2. Однако возбудителями генитального герпеса может быть сочетание ВПГ-1 и ВПГ-2 или моноинфекция ВПГ-1. В настоящее время роль ВПГ-1 в этиологии генитального герпеса увеличилась до 30–50 % [4, 11, 12].

Одним из самых важных биологических свойств герпесвирусов есть способность к латентному (неактивному) существованию в организме человека. Латентная инфекция является ре-

зультатом персистенции вируса в клетках ганглиев нервной системы.

Другим механизмом рецидива генитальной герпетической инфекции является постоянная репродукция и освобождение вируса из сакральных ганглиев. При превышении определенного порога содержания вирусных частиц быстро развивается клиническая форма инфекции [11,12].

Склонность генитального герпеса к рецидивам подтверждается данными эпидемиологических исследований. Так, около 30 млн взрослых в США страдают рецидивирующим генитальным герпесом, а ежегодно регистрируется более 500 тыс. новых случаев заболевания. При этом в подавляющем большинстве наблюдений (80–95 %) рецидивирующее течение генитального герпеса имеет субклинические формы [2, 3, 11, 12].

Из типичных проявлений генитального герпеса известны: локализованная боль вульвы, пузырьки на наружных половых органах, паховая лимфаденопатия, герпетический цервицит, продромальные признаки — жжение, покалывание в крестцовой области, лихорадка, миалгия, радикулит, боль в пояснице [2, 3, 12].

Однако достаточно часто генитальный герпес протекает атипично. Из атипичных проявлений отмечают: вульварные/перианальные трещины, патологические изменения (непузырьковые) перианальной области, покраснения на бедрах/ягодицах, боль при мочеиспускании, вагинальные/уретральные выделения, боль в ногах, «цистит», «кандидоз» [2, 3, 12].

Генитальный герпес ошибочно принимают за рецидивирующий вагинит, бактериальную рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей, рецидивирующий кандидоз вульвы, фолликулит, зуд спортсмена, геморрой.

Лечение больных с рецидивирующим генитальным герпесом в современных условиях включает использование аналогов нуклеозидов в эпизодическом и превентивном (супрессивном) режиме. Эпизодическая терапия заключается в пероральном приеме препаратов в момент обострения инфекции. Для многих пациентов с частыми рецидивами превентивная терапия более целесообразна, нежели эпизодическое лечение.

За последние 10 лет увеличилось количество исследований, в которых показано, что культуры ВПГ-2, полученные от пациенток с рецидивами генитального герпеса на фоне длительной супрессивной терапии (более 4 месяцев), имеют резистентность к ацикловиру. Именно этой группе пациенток показано применение валацикловира для дальнейшей терапии.

Лечение генитального герпеса, направленное на элиминацию вируса путем применения двух

основных методов — химиотерапии (аномальными нуклеозидами) и иммунотерапии, которые, как правило, используются в комбинации, и вспомогательных методов, таких как применение препаратов, которые уменьшают интоксикацию и сенсибилизацию организма (энтеросорбентов, гепатопротекторов), витаминотерапии, и только при значительном экссудативном компоненте — ингибиторов простагландинов (нестероидные противовоспалительные препараты) [1, 7, 8, 12].

Иммунотерапия является очень важным методом лечения герпетической инфекции, потому что таким образом можно влиять на иммунный ответ. Противогерпетический иммунный ответ развивается при первом контакте с антигенами ВПГ в течение 14–28 дней, в организме последовательно образуются неспецифические альфа-, бета- и гамма-интерфероны, специфические противогерпетические антитела, а также усиливается активность Т-киллеров и натуральных киллеров. Это позволяет прервать репродукцию вируса и приводит к клиническому выздоровлению. В случае дефекта в различных звеньях иммунной системы полноценный ответ не формируется. Способность интерферонов, которые являются неспецифическим звеном иммунитета угнетать формирование белков вирусной оболочки, капсида и ДНК вируса позволяет использовать не только интерфероны, но и их индукторы в лечении и хронического, и острого процесса [1, 7, 8, 12].

Но при применении иммуномодуляторов необходимо четко соблюдать общие принципы их назначения: иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми или противовирусными средствами. Применение иммуномодуляторов в остром или в периоде обострения любого заболевания (особенно вирусного процесса) в виде монотерапии противопоказано, так как это может привести к обострению основного процесса. Иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий (то есть в период ремиссии основного заболевания). Иммуностропные препараты назначают в остром периоде только под прикрытием этиотропной терапии. А так как и интерфероны, и их индукторы являются иммуномодуляторами, применение их при обострении генитального герпеса показано только вместе с противовирусными препаратами [7, 8, 12].

Главная задача в лечении герпетической инфекции — селективное влияние на различные этапы репродукции ВПГ и повышения резистентности на уровне как клеточном, так и всего организма [1, 11, 15, 16].

Создание более 15 лет назад ацикловира стало важным шагом в лечении герпетических инфекций; ацикловир стал общепризнанным стандартом противогерпетической терапии и достаточно широко используется в клинической практике. Однако его биодоступность при пероральном приеме низкая (10–20 %), что требует 5-кратного ежедневного приема препарата. В связи с этим на протяжении последнего десятилетия исследователи пытались увеличить оральную биодоступность ацикловира, чтобы повысить эффективность лечения и упростить схему применения препарата, сохранив при этом его безопасность [12, 16, 17].

«Валавир» (валацикловир), препарат производства украинской фармацевтической компанией «Фармак», — L-валиловый эфир ацикловира, который предназначен для пероральной терапии герпетических инфекций. Активным противогерпетическим компонентом «Валавира» является ацикловир, безопасность которого была подтверждена более чем у 50 млн больных. Эфирная «надстройка» валацикловира обеспечивает высокий уровень всасываемости перорально введенного препарата, повышая его биодоступность в 3,3–5,5 раза по сравнению с ацикловиром [5, 12, 17]. Благодаря высокой биодоступности «Валавир» является лидером по комплаентности среди аналогов нуклеазидов [(9, 10)]. Механизмы действия «Валавира» и ацикловира отличаются только на первом этапе: в кишечнике и печени валацикловир гидролизуется под действием фермента валацикловир-гидралазы и освобождается от эфирной «настройки», полностью (около 99 %) превращаясь в ацикловир, который далее включается в синтез дефектных вирусных ДНК [9, 10, 17]. Попадая в клетку, ацикловир селективно активируется вирусной тимидинкиназой и оказывает специфическое ингибирующее действие на репликацию вируса герпеса. Валацикловир обладает более высокой биодоступностью, которая в 3–5 раз превосходит биодоступность ацикловира при приеме внутрь в высоких дозах. Уровни ацикловира в плазме после приема внутрь «Валавира» приближаются к таковым при внутривенном введении ацикловира [5, 10, 15].

Цель исследования — изучение возможности повышения результатов лечения больных рецидивирующим генитальным герпесом (с дисфункцией иммунной системы).

Материалы и методы

Обследовано 56 пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом (частота рецидивов не менее 4–6 раз в год) в возрасте от 19 до 47 лет.

Всем больным проводилось комплексное иммунологическое исследование, которое включало: определение количества Т-лимфоцитов при помощи теста с моноклональными антителами CD3⁺; субпопуляционный состав Т-лимфоцитов определялся при помощи CD4⁺ и CD8⁺; количество натуральных киллеров — CD 16/56; на проточном цитофлуориметре ERIKS-XL (Beckman Coulter, Франция); определялись уровни IgM и IgG к вирусам простого герпеса типа 1 и 2 на иммунохемилюминисцентном анализаторе Immulait (DPC, США). У всех больных была выявлена дисфункция иммунной системы, преимущественно средней степени тяжести.

Пациенты были разделены на две группы: I группа (35 человек) получала в комплексной терапии генитального герпеса «Валавир» по 500 или 1000 мг (в зависимости от частоты рецидива, площади поражения и выраженности системных симптомов) 2 раза в сутки 5–10 дней. Необходимо отметить, что увеличение продолжительности терапии и дозы валацикловира зависит от уровня иммунологической резистентности. При снижении иммунологической реактивности, в том числе при ВИЧ-инфекции, трансплантации органов и тканей длительность терапии и дозы увеличиваются; II группа (21 пациент) получала ацикловир по 400 мг 5 раз в сутки. Больные обеих групп принимали препараты α -интерферона, индукторы интерферона (inosine pranobex), по необходимости местную терапию (повязки с препаратами интерферона). Необходимо отметить, что пациенты получали противовирусные препараты («Валавир» — I и ацикловир — II при первом курсе лечения 5–10 дней, во время рецидивов 4–6 дней в период каждого рецидива).

Для определения эффективности терапии оценивали следующие симптомы:

- 1) длительность гипертермии;
- 2) повторное появление элементов поражения;
- 3) эпителизация элементов поражения;
- 4) частота рецидивов в течение года;
- 5) длительность рецидива;
- 6) количество очагов герпетической инфекции.

Данные были обработаны с помощью методов вариационной статистики. Для каждого показателя высчитывали среднее арифметическое M, среднюю ошибку среднего арифметического m. Достоверность показателей вычисляли при помощи t-критерия по таблице Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Изменения показателей специфических иммуноглобулинов в ВПГ-2 представлены в табл. 1.

У пациентов обеих групп до лечения были достоверно увеличены уровни как IgM, так и уровни

Таблица 1. Изменения показателей специфических иммуноглобулинов у больных генитальным герпесом до и через 2 месяца после лечения, усл. ед.

Показатель	Контроль (n = 20)	Сроки обследования	I группа («Валавир») (n = 35)	II группа (ацикловир) (n = 21)
IgM к ВПГ тип 2	< 10	До лечения	28,3 ± 1,3*	25,8 ± 1,1*
		После лечения	9,2 ± 0,9 ^{#&}	16,4 ± 1,2 ^{**&}
IgG к ВПГ типа 1 и 2	< 10	До лечения	89,4 ± 2,1*	84,7 ± 1,8*
		После лечения	41,3 ± 1,8 ^{**&}	71,7 ± 1,5 ^{**&}

Примечание. *Различия с группой контроля статистически значимы (p < 0,05).

[#] Различия с I группой после лечения статистически значимы (p < 0,05).

[&] Различия с показателями до лечения статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 2. Сравнительная характеристика терапевтического эффекта при генитальном герпесе при включении в комплекс лечебных мероприятий «Валавира»

Симптомы	I группа («Валавир») (n = 35)	II группа (ацикловир) (n = 21)
Длительность гипертермии, дни	3,2 ± 0,3	5,4 ± 0,5
Повторное появление элементов поражения, %	32,3 ± 0,8	56,4 ± 1,3
Эпителизация элементов поражения, дни	6,0 ± 0,7	8,5 ± 0,6
Частота рецидивов в течение года	3,3 ± 0,4	6,4 ± 0,4
Длительность рецидива, дни	3,3 ± 1,1	6,3 ± 1,2
Количество очагов герпетической инфекции	2,3 ± 1,4	6,2 ± 1,1

Примечание. Различия с I группой по всем показателям статистически значимы (p < 0,05).

IgG (см. табл. 1). Под влиянием терапии с применением «Валавира» уровень IgM нормализовался и значительно уменьшался уровень IgG. Во II группе, контрольной, уровень IgM снижался (под влиянием ацикловира), но нормы не достигал. Необходимо отметить, что на протяжении всего периода наблюдения у пациентов оставался повышенным уровень IgG к ВПГ типа 1 и 2, что свидетельствует о наличии вируса герпеса в организме.

В табл. 2 представлены результаты клинического течения у пациентов с генитальным герпесом.

Под влиянием «Валавира» значительно улучшается клиническое течение генитального герпеса, сокращаются сроки лечения за счет уменьшения периода гипертермии, «подсыхания» элементов, ускорения эпителизации, уменьшается

количество и длительность рецидивов заболевания в течение года (см. табл. 2).

Выводы

Применение «Валавира» в комплексной терапии генитального герпеса способствует более выраженной нормализации уровня специфических иммуноглобулинов.

«Валавир» в комплексной терапии генитального герпеса позволяет значительно улучшить клиническое течение заболевания, сократить сроки лечения и уменьшить количество, продолжительность рецидивов на протяжении года.

«Валавир» хорошо переносится больными и может быть рекомендован для лечения генитального герпеса.

Список литературы

1. Баткаев Э.А., Липовая Э.В. Лечение генитального герпеса и урогенитального хламидиоза: Учебное пособие.— М., 2000.— 23 с.
2. Баткаев Э.А., Кицак В.Я., Корсунская И.М., Липовая Э.В. Вирусные заболевания кожи и слизистых: Учебное пособие.— М.: Пульс, 2001.— 60 с.
3. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: Учебник.— М.: Медицинское информационное агентство, 2001.— 736 с.
4. Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение. Руководство для врачей.— Х., 1998.— 80 с.
5. Гнатко О.П. Ефективність застосування препарату Валавір у жінок репродуктивного віку за наявності генітального герпесу // Здоровье женщины.—2009.— № 10.— С. 1—3.
6. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция.— М.: Медицинская книга.— Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001.— 88 с.
7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.— К.: Полиграф плюс, 2006.— 482 с.
8. Ершов Ф.И. Противовирусные средства // Клиническая фармакология и терапия.— 1995.— Т. 4.— С. 72—75.
9. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты.— М.: Медицина, 1998.— 205 с.
10. Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д. Марри: Пер. с англ.— М.: Практика, 2006.— 928 с.
11. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей.— СПб; М., 2004.— 168 с.
12. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека.— К.: Феникс, 2009.— 248 с.
13. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Рук-во для врачей. Изд. 5-е, обн. и доп.— СПб: Ольга, 2000.— 572 с.
14. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза (Сб. ст.) — К.: АртЭк, 2002.— 192 с.
15. Ершов Ф.Е., Голубев С.Ю., Коваленко А.Л., Ариненко Р.Ю. Противовирусные средства: Руководство для врачей и фармацевтов / Под ред. М.Г. Романцова.— СПб, 1996.— 57 с.
16. Рекомендации по лечению герпеса половых органов (адаптировано из Guidelines for the Management of Genital Herpes in New Zealand. 7th Ed.— 2004) // Здоровье женщины.— 2006.— № 3 (27).— С. 167—172
17. Исаов В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций:

Л.С. Осипова, І.Я. Кононенко, С.Я. Сольський, Ж.М. Юрчук, А.А. Асатова

Генітальний герпес: особливості перебігу та лікування в сучасних умовах

У статті наведено результати вивчення ефективності та досвід застосування противірусного препарату «Валавір» у лікуванні генітальної герпетичної інфекції. Розглянуто результати клінічних досліджень. Встановлено, що включення «Валавіру» в комплексну терапію хворих з генітальною герпетичною інфекцією сприяє поліпшенню клінічного перебігу захворювання. Призначення «Валавіру» скорочує терміни лікування пацієнтів та зменшує кількість рецидивів герпетичної інфекції протягом року.

L.S. Osypova, I.Ya. Kononenko, S.Ya. Solskiyi, Zh.N. Yurchuk, A.A. Asatova

Herpes genitalis: features of the clinical course and treatment in the modern conditions

Results of study of efficacy and an experience of use antiviral medicine *Valavir* in the treatment of genital Herpes are presented in this article. Results of clinical researches are considered. It was shown that *Valavir* in the complex treatment of patients with genital herpes improve clinical course of disease. *Valavir* reduce term of treatment and quantity of relapses of the Herpetic infection during the year. □



М.Р. Анфілова

Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Соціальний портрет сучасного підлітка із захворюваннями, що передаються статевим шляхом

Ключові слова

Соціальний портрет, інфекції, що передаються статевим шляхом, підліток, поведінка.

Інфекції, які передаються статевим шляхом (ІПСШ), належать до найбільш значущих проблем. Це пояснюється не лише значним поширенням їх, а й тяжкими наслідками як для організму хворого, так і для суспільства в цілому. Ускладнення призводять до порушення репродуктивного здоров'я жінок і чоловіків, тяжких природжених захворювань у дітей, ураження внутрішніх органів хворого [10]. На сучасному етапі темпи і характер зростання захворюваності, пов'язаної з ІПСШ, диктують нові вимоги до профілактичної роботи. ІПСШ набувають характеру епідемії, лише за останнє десятиріччя поширеність сифілісу, наприклад, серед дівчат віком до 14 років зросла у 37 разів, серед хлопців — у 87, серед дівчат-підлітків віком 15–17 років — у 4 рази, а серед юнаків того ж віку — у 6 [9]. За даними останніх досліджень наукового центру охорони здоров'я дітей та підлітків РАМН, відсоток абсолютно здорових дівчат за останніх 20 років знизився з 28,3 до 6,3 %; багатьох дівчат, що перенесли ІПСШ, чекає безпліддя [4]. Тому в таких епідеміологічних обставинах актуальне значення має розроблення та активне запровадження різноманітних засобів профілактики цих захворювань. Адекватна профілактика неможлива без знання клінічних та соціально-психологічних механізмів, які зумовлюють ризик зараження, поширення інфекції [1].

Фактори ризику, потенційно небезпечні для здоров'я, підвищують імовірність розвитку захворювань, їх прогресування та несприятливий фінал. Розрізняють фактори поведінкові, біологічні, генетичні, екологічні, соціальні, а також

навколишнього та виробничого середовища. Фактори, що впливають на здоров'я, ділять на дві основні групи: внутрішні (біологічні) та зовнішні (природні й соціальні). До першої групи належать стать, вік, конституційні особливості, спадковість, тип вищої нервової діяльності. Друга група об'ємніша і включає природні фактори (географічні, метеорологічні, кліматичні, екологічні) та соціальні (виробничо-трудова, суспільно-політичні, соціально-культурні, пов'язані з побутом та медичною активністю [6]. Більшість дослідників найчастіше вказують на загальні чинники, які прямо впливають на епідеміологічний процес, та не завжди звертають увагу на важливість впливу різних чинників, які визначають поведінкові особливості людини. Адже існує пряма і зворотня взаємодія між навколишнім середовищем та психологічними характеристиками людини [3]. Тому якісна первинна профілактика інфекцій, що передаються статевим шляхом, неможлива без чіткого знання всіх особливостей контингентів населення, що найчастіше хворіє. Спеціалістам добре відомі групи ризику: особи, які зловживають алкоголем та наркотичними речовинами, особи без постійного місця проживання, особи, які працюють у секс-індустрії, чоловіки, що мають статеві контакти з чоловіками. Значно менше досліджені інші соціальні групи, що також хворіють на ІПСШ і потребують використання орієнтованих безпосередньо на них методів профілактичної роботи [8]. Дослідження літературних джерел свідчить, що серед населення наразі найуразливішою групою ризику щодо

ПСС є підлітки. Підлітковий період є основним етапом формування статевої поведінки. Підлітковий вік ще часто називають кризовим. Кризу зумовлюють, по-перше, особливості статевого дозрівання, пов'язані з перебудовою систем центральної регуляції діяльності організму, по-друге, психологічні чинники, міжособистісні стосунки молоді, які прямо залежать від вікових фізіологічних змін, що можуть негативно позначитись як на житті самого підлітка, так і на його стосунках з оточенням: батьками, вчителями, однолітками [7].

Останнє десятиріччя характеризується швидкою еволюцією сексуальних стосунків, що призвело до розбещеності населення, особливо осіб молодого віку. Соціальна та економічна нестабільність у суспільстві зумовила низку негативних тенденцій у підлітковій субпопуляції, які впливають на поширення ПСС: ранній початок статевого життя, безладні статеві зв'язки, адиктивна поведінка, комерціалізація сексуальних стосунків, зростання кількості злочинів на сексуальному підґрунті. Сексуальна активність 13–15-літніх дівчат-підлітків зросла удвічі порівняно з цією ж віковою групою 15 років тому. Ризик негативних наслідків ранніх сексуальних контактів підвищений, оскільки понад 65 % перших сексуальних контактів відбувається без застосування бар'єрних контрацептивів. Ситуація ускладнюється і тим, що підлітки доволі часто сприймають хибно свій вік, оцінюючи насамперед його можливість для сексуального експериментування [2].

Але саме в підлітків ще можливо та не пізно сформувати «поведінковий запобіжний ефект» шляхом впливу на модель статевої поведінки. Під час розроблення виховних підліткових профілактичних програм виникає багато запитань. Які індивідуальні характеристики підлітка ми хочемо змінити в результаті превентивного втручання? Яким чином змінити систему сприйняття, стосунків, поведінки, щоб підліток був добре адаптованим до соціальної дійсності? Що означає «бути адаптованим» до сьогоденної соціальної ситуації? Що насправді належить до факторів ризику або захисту? Які аспекти впливу однолітків потрібно змінювати? Для отримання відповідей на всі ці та інші запитання потрібно використовувати дані відповідних досліджень [5].

Мета — визначити соціальні особливості сучасних підлітків, які хворіють на інфекції, що передаються статевим шляхом, рівень їхньої освіченості у питаннях статевого життя, рівень поінформованості про соціально небезпечні хвороби, виявлення можливих наслідків ризикованої сексуальної поведінки.

Матеріали та методи

Дослідження проведено в умовах Вінницького обласного шкірно-венерологічного диспансеру з використанням анонімного анкетування на цілком добровільних засадах. Анкету розробили співробітники кафедри шкірних та венеричних хвороб і кафедри медичної психології та психіатрії з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Анкета містила низку соціально-демографічних параметрів, питання особистого сексуального досвіду, ПСС та засобів профілактики, а також питання, які дають змогу оцінити рівень ризикової поведінки в підлітковій субпопуляції.

Результати та обговорення

У дослідженні взяв участь 201 підліток віком до 17 років, який проходив лікування з приводу ПСС, у Вінницькому обласному шкірно-венерологічному диспансері протягом 2009–2010 років. Респондентів віком до 14 років було 8 % (16), 15–17 років — 92 % (185). Частка дівчат становила 89 % (180), хлопців — 11 % (21). Найбільше було підлітків, які проходили лікування з приводу урогенітального трихомонозу — 76 % (152) та з приводу сифілісу — 18 % (36), гонококова інфекція — 3 % (6), урогенітальний хламідіоз та мікоплазмоз — 2 % (4) та 1 % (3) відповідно. Серед своїх гендерних груп статево життя до 12 років почали 5 % (9) дівчат та 4,7 % (1) хлопців, з 13–14 років — 76 % дівчат (137) та 71 % хлопців (15), з 15–16 років — 12 % дівчат (22) та 20 % хлопців (4), з 17 років — 7 % дівчат (12) та 4,3 % хлопців (1). 56 % (113) молодих людей вказали, що загалом мали 3 статевих партнерів, 18 % (36) — 4; 10 % (20) — 1; 12 % (24) — 2, а 4 % (8) — від 5 до 10. Але постійного статевого партнера мали лише 11 % (22) підлітків, 70 % (141) не мали постійного статевого партнера, а 19 % (38) зазначили, що мали кілька постійних статевих партнерів. Гомосексуальні контакти в інтимному житті засвідчили 8 % (14) дівчат та 17 % (4) хлопців. У груповому сексі брали участь 7 % (13) дівчат та 22 % (5) хлопців. Про статево життя та його наслідки 87 % (175) підлітків найчастіше дізнавалися від друзів, з 2 % (4) говорили батьки та з 1 % (2) — учителі, 10 % (20) респондентів зазначили, що на цю тему з ними ніхто не говорив. Як засіб запобігання вагітності більшість вираховують так звані безпечні дні та вдаються до перерваного статевого акту — 39 % (79) та 37 % (74) відповідно, лише 7 % (14) підлітків використовували презерватив, 17 % (34) не використовують нічого. На запитання: «Чи завжди Ви використовуєте під час випадкових статевих контактів пре-

зерватив?» тільки 9 % (18) з усіх опитаних відповіли «так». А головною причиною, що заважає застосовувати ці бар'єрні контрацептиви, для дівчат є незручність першою запропонувати — 54 % (97) та довіра до сексуального партнера — 26 % (47), зниження сексуального задоволення — 14 % (25), і для 6 % (11) вартість презервативів є занадто дорогою; у хлопців причини інші: 46 % (10) юнаків вважають, що презерватив знижує сексуальне задоволення, для 42 % (9) контрацептиви не по кишені і 12 % (3) юнаків довіряють випадковим партнеркам. Стосовно обізнаності про хвороби, що передаються статевим шляхом, та засобів профілактики, то 65 % (131) підлітків вважають себе достатньо обізнаними, хоча більшість спромоглася назвати лише кілька ППСШ — сифіліс та СНІД. На запитання, яким шляхом найчастіше можуть передаватися венеричні захворювання, окрім стандартних відповідей — через сперму, вагінальну рідину, через кров, достатньо високий відсоток респондентів (69 %) додали, що венеричні хвороби можуть передаватися від хворих батьків генетично, в разі користування спільними речами, через дверні ручки, білизну та посуд загального користування; правильні відповіді було отримано лише від 7 % опитаних підлітків. Невиліковною 75 % (151) підлітків вважають ВІЛ-інфекцію, 20 % (40) — сифіліс, 5 % (10) — гарднерельоз. Дізнатися більше про захворювання, що передаються статевим шляхом, виявили бажання 83 % (167) опитаних підлітків.

Також нашу увагу привернув той факт, що доволі часто «супутником» інтимних стосунків серед підлітків, який робить їх розкутішими, є алкоголь — 69 % (139), різні наркотичні речовини — 27 % (54), 4 % (8) підлітків вільніше почуваються з малознайомою людиною. Курить 91 % (183) підлітків. На запитання: «Чи вживали ви хоча б раз у житті марихуану?» 64 % (129) підлітків відповіли ствердно. Причому вперше це відбулося в більшості підлітків у віці 13–15 років — 95 % (191), інші 5 % (10) спробували наркотики у віці 16–17 років. Надзвичайно тривожним є той факт, що, окрім марихуани, 4 % опитаних підлітків (8) уже спробували ін'єкційні наркотики, а 19 % (38) вживали різні таблетовані препарати наркотичної дії.

Отже, дослідження соціальних особливостей сучасних підлітків із захворюваннями, що передаються статевим шляхом, дає змогу виявити такі тенденції. Статеве життя обстежена категорія підлітків переважно розпочинає у 13–14 років, хоча потрібно зазначити, що у 5 % підлітків перший статевий контакт відбувся до 12 років. Характерною особливістю є те, що підлітки ведуть доволі активне статеве життя, більша частина

опитаних вказали, що вже мали досвід статевого спілкування з трьома різними статевими партнерами, близько 20 % підлітків — з чотирма, а 4 % зазначили до десяти статевих партнерів. У той же час їхнє статеве життя є нестабільним, тому що лише 11 % з усіх опитаних мають постійного статевого партнера, а 19 % мають кілька статевих партнерів одночасно. Досить високий великий відсоток підлітків до 17 років уже мають досвід гомосексуальних статевих контактів та брали участь у груповому сексі. Тобто їхню сексуальну поведінку на 100 % можна розцінювати як ризикову, враховуючи, що всі перераховані вище особливості є її факторами.

Водночас сексуально активні підлітки зовсім не переймаються питаннями безпеки власного статевого здоров'я — переважна більшість (76 %) для контрацепції використовує абсолютно ненадійні методи вираховування «безпечних днів» та перерваного статевого акту. Лише 7–9 % підлітків використовують презерватив під час статевих контактах, інші виправдовують невикористання презерватива різними причинами. Більшість дівчат соромляться запропонувати презерватив та, за їхніми словами, довіряють статевому партнерові, навіть якщо добре його не знають. А хлопці вважають, що презерватив знижує сексуальні відчуття, та і коштує дорого. Тож можна зауважити, що, попри достатню прогресивність сучасної молоді, старі стереотипи щодо контрацептивів продовжують існувати.

Підлітки мають вільний доступ до всіх засобів масової інформації, особливо до різної інформації, що є в мережі Інтернет, тому вважають себе достатньо обізнаними у темі статевого життя та його наслідків. Але насправді більшість молодих людей не знає про інфекції, що можуть супроводжувати незахищені статеві контакти, не розуміють чітко шляхів передачі, мають невідрізнено уявлення про наслідки, можливості профілактики та лікування. Хоча потрібно зазначити, що завдяки масовій кампанії практично всі підлітки серед відомих їм ППСШ першою назвали саме ВІЛ-інфекцію.

Занепокоєння викликає, що в середовищі підлітків з ППСШ надзвичайно поширена практика вживання алкоголю та наркотичних речовин, адже 64 % підлітків визнали, що вже вживали наркотичні речовини, найчастіше марихуану. Звичайно, коли речовини, які впливають на свідомість людини, є супутниками інтимних стосунків, то молоді люди неадекватно сприймають усі питання, пов'язані з безпекою сексуального здоров'я. Значно помолодшав термін першого контакту підлітків з наркотичними речовинами — 13–15 років, і, на жаль, доволі високий відсоток

для такого молодого віку вже потенційно є ін'єкційними наркоманами.

Висновки

Сучасні підлітки, які хворіють на інфекції, що передаються статевим шляхом, належать до групи з надзвичайно високим ступенем ризикової сексуальної поведінки, що підтверджується багатьма факторами: ранній початок статевого життя, наявність кількох статевих партнерів одночасно, епізоди гомосексуальних контактів та групового сексу, небажання використовувати

адекватні поведінці засоби контрацепції та широку практику вживання алкогольних і наркотичних речовин. Але за високоризикової поведінки молоді люди абсолютно не мають адекватної самооцінки щодо обізнаності про наслідки такої поведінки. Отже, потрібно сформувані абсолютно нові підходи до розроблення первинних і вторинних профілактичних програм, які будуть адаптовані до сучасних вимог молодіжної субпопуляції та спонукатимуть підлітків переорієнтуватися на здоровий та безпечний спосіб життя.

Список літератури

1. Воронцов В.М., Рижко П.О. Вплив небезпечних чинників життєдіяльності організму на здоров'я молоді // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 1.— С. 102–105.
2. Герасименко Т.В. и соавт. Оценка факторов рискованного сексуального поведения, влияющих на интенсивность распространения ВИЧ-инфекции среди молодежи в Одессе // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 1.— С. 48–52.
3. Ешимов А.Е., Сапарбеков М.А. Эпидемиологические аспекты изучения распространенности ИППП, приоритетные направления профилактики на региональном уровне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 2.— С. 91–92.
4. Кузнецова Ю.Н., Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М. Информированность молодежи и подростков по вопросам сексуальной жизни и инфекций, передаваемых половым путем // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2007.— № 6.— С. 41–50.
5. Лузан Н.В., Зайцева Е.В. Современные стратегии профилактики инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) у несовершеннолетних // Вестн. дерматол. и венерол.— 2001.— № 5.— С. 37–39.
6. Мавров И.И., Чикина Н.А., Каменев В.И. Анализ факторов риска заболеваемости сифилисом // Дерматол. та венерол.— 2006.— № 4 (34).— С. 49–53.
7. Проценко Т.В. та співавт. Психологічні аспекти навчальної та інформаційної роботи з підлітками // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 4.— С. 106–107.
8. Степаненко В.І., Коляденко В.Г. та співавт. Стан та проблеми дерматовенерологічної служби в Україні. Реалії сьогодення, перспективи майбутнього // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 3.— С. 4–8.
9. Талалаєв К.О. Необхідні заходи з приводу формування навичок безпечної поведінки у підлітків // Дерматол. та венерол.— 2006.— № 4 (34).— С. 62–64.
10. Чинов Г.П. Сексуальное поведение как фактор распространения венерических инфекций — демографические и социокультурные параллели // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2006.— № 1–2 (9).— С. 108–119.

М.Р. Анфилова

Социальный портрет современного подростка с заболеваниями, передающимися половым путем

В статье представлены данные исследований некоторых психосоциальных и поведенческих особенностей современных подростков с инфекциями, передающимися половым путем. Доказано, что данной группе подростков присуще рискованное сексуальное поведение, которое требует коррекции методов воспитания.

M.R. Anfilova

Social portrait of contemporary teenagers suffer from the sexually transmitted diseases

Data of researches of the some psycho-social and behavioral features of contemporary teenagers suffering from the sexually transmitted diseases are presented in the article. It is proved that this group of teenagers is inherent in high-risk sexual behavior, that is requires special methods of correction.



Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, И.Н. Никитенко
ГУ «Институт дерматологии и венерологии
НАМН Украины», Харьков

Лечение больных с осложненными формами хламидийной инфекции азитромицином

Ключевые слова

Осложненный хламидиоз, лечение, азитромицин.

В последнее время чрезвычайное беспокойство специалистов вызывает неуклонный рост заболеваний, передающихся половым путем, особенно так называемых скрытых инфекций хламидий, уреаплазм, микоплазм. Это связано, с одной стороны, с изменением сексуальных стереотипов и форм поведения, а с другой — с участвовавшими случаями резистентности к традиционно применяемым в клинике лекарственным препаратам [1, 2]. Учитывая уникальный жизненный цикл хламидий, малосимптомное течение, тяжелые осложнения (в виде хронических, воспалительных процессов органов малого таза, которые ведут к спаечным процессам и формированию бесплодия), своевременность диагностики и адекватной этиотропной терапии урогенитального хламидиоза занимают не последнее место среди первоочередных задач практического здравоохранения. В последние годы во всем мире отмечается рост хламидийной инфекции преимущественно у лиц молодого репродуктивного возраста [4, 11].

Хламидийный уретрит нередко является причиной 21–46 % хронических простатитов, в 34 % случаев — острых эпидидимитов [6, 9].

У 30–40 % женщин, страдающих воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, выявляется хламидийная инфекция. При острых и хронических сальпингитах, по данным различных авторов, *C. trachomatis* обнаруживается в эндометрии в 3–17 % случаев, в фаллопиевых трубах — в 13–48 %. Установлена роль хламидий в этиологии вагинитов, бартолинитов, проктитов. По разным данным, у 24–26 % женщин, страдающих бесплодием, выявлена хламидийная инфекция, приводящая к дистальной за-

купорке труб и перитубальной адгезии. Доказана роль *C. trachomatis* в развитии пельвиоперитонита и перигепатита (синдром Фитца — Хью — Куртиса), рак шейки матки [1, 3, 5, 12].

Наиболее тяжелым осложнением урогенитального хламидиоза является болезнь Рейтера. При уретрогенной форме болезни Рейтера *C. trachomatis* выделяют из мочеполового канала у 60–80 % больных. ДНК *C. trachomatis* обнаруживают в синовиальной ткани и суставной жидкости таких пациентов [4].

Лечение при хламидиозах основано на общих принципах комплексной и индивидуальной терапии при инфекционных болезнях. Используют средства комплексного лечения, которые необходимы конкретному больному в зависимости от локализации воспалительного процесса, характера патологических изменений, возникших в течение болезни, и общего состояния организма. Лечение хламидийной инфекции во многих странах регламентировано соответствующими нормативными документами государственных органов здравоохранения и рекомендациями неправительственных организаций, объединяющих специалистов соответствующего профиля [7, 8, 10].

Лечение урогенитального хламидиоза является актуальной и сложной проблемой современной венерологии и требует поиска альтернативных направлений.

Наше внимание привлек препарат «Зиомицин» производства «Кусум Хелтхкер ПБТ. ЛТД.» (Индия). Препарат «Зиомицин» относится к группе полусинтетических макролидных антибиотиков — азалидов. Имеет широкий спектр антимикробного действия. Азитромицин активен в отношении грамположительных аэробных мик-

роорганизмов (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы): *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, стрептококков групп С, F, G. Грамположительные микроорганизмы, устойчивые к действию эритромицина, обладают перекрестной резистентностью к азитромицину. Большинство штаммов *Enterococcus faecalis* и метициллинрезистентные стафилококки также устойчивы к действию азитромицина. Чувствительные к действию азитромицина грамотрицательные аэробные микроорганизмы — *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.* Чувствительные к действию препарата грамотрицательные анаэробы — *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* Активен в отношении внутриклеточных и других микроорганизмов, в том числе *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Listeria monocitogenes*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*. По сравнению с другими антибиотиками группы макролидов проявляет наиболее выраженный бактерицидный эффект, способен проникать в ткани, клетки и жидкости организма. После перорального приема быстро всасывается и распределяется в организме, при этом очень высокая концентрация препарата достигается в тканях. Период полувыведения длительный, очень медленно выводится из тканей. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–3 ч после введения, концентрация в тканях остается значительно выше, чем в крови. Небольшое количество выводится с желчью в неизменном виде. Около 6 % препарата выводится с мочой. Конечный период полувыведения составляет 2–4 сут.

Материалы и методы

В отделении инфекций, передающихся половым путем, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» находилось 50 пациентов с диагнозом «Хронический осложненный урогенитальный хламидиоз» (25 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 23 до 42 лет с давностью заболевания от 2 мес до 2 лет и более.

Пациенты предъявляли жалобы на выделения из наружных половых органов, жжение, зуд, учащенное мочеиспускание, боль внизу живота, артралгии (табл. 1). У мужчин преобладали проявления уретрита и простатита (табл. 2). У жен-

щин преобладали проявления эндоцервицита и сальпингоофорита (табл. 3).

Клинический диагноз устанавливали на основании интерпретации синдромов и признаков, принятой в клинической венерологии. Лабораторную диагностику хламидиоза проводили с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции, полимеразной цепной реакции и определения IgG, IgA, IgM к *S. Trachomatis* методом ИФА.

Пациентам с осложненной формой хламидийной инфекции была назначена терапия препаратом «Зиомицин». В первый день — 1000 мг/сут, на четвертый, седьмой, десятый, тринадцатый день — 500 мг/сут. Препарат больные принимали перорально 1 раз/сутки за 1 ч до

Таблица 1. Клинические проявления у больных осложненным хламидиозом

Жалоба	Количество пациентов (n = 50)
Выделения из мочеполовых органов	10 (20 %)
Жжение, зуд	18 (36 %)
Учащенное мочеиспускание	10 (20 %)
Гиперемия губок мочеиспускательного канала	15 (30 %)
Боль внизу живота	26 (52 %)
Артралгии	2 (4 %)

Таблица 2. Структура патологии мочеполового канала у мужчин

Патология	Количество пациентов (n = 25)
Торпидный уретрит	18 (72 %)
Хронический простатит	20 (80 %)
Хронический эпидидимит	5 (20 %)
Везикулит	4 (16 %)

Таблица 3. Структура патологии мочеполового канала у женщин

Патология	Количество пациентов (n = 25)
Цистит	2 (8 %)
Эрозия шейки матки	6 (24 %)
Цервицит	11 (44 %)
Бартолинит	2 (8 %)
Хронический сальпингоофорит	12 (48 %)

или через 2 ч после приема пищи. Курс лечения составлял 13 дней. Для лучшего проникновения антибиотика в зону воспаления пациентам назначали физиотерапию (лазеротерапия, СМВ-терапия, фонофорез с гидрокортизоном). В случае развития вторичного генитального кандидоза и дисбактериоза в лечебный комплекс включали противогрибковые препараты и эубиотики.

До и после лечения всем больным исследовали функцию печени. Для изучения динамики субъективных и объективных признаков первый контроль был проведен через 15 дней после окончания лечения. Для изучения эффективности схемы лечения осложненного хламидиоза с применением азитромицина был проведен клинический и лабораторный контроль излеченности через 1 и 2 месяца после окончания лечения. Под положительным клиническим эффектом подразумевалось либо полное, либо частичное разрешение симптомов и признаков.

Результаты и обсуждение

Большинство пациентов отмечали уменьшение зуда, жжения, гиперемии губок мочеиспускательного канала и количества выделений уже к концу первой недели лечения. При этом у 21 (42 %) пациента уменьшалась боль внизу живота и количество выделений ко второму визиту. К третьему визиту достоверно уменьшались субъективные признаки на 98 %, объективные — на 92 % по сравнению с первым-вторым визитом.

В динамике наблюдения обращало на себя внимание то, что у мужчин на первом визите сохранялись все проявления, на втором визите уменьшились проявления уретрита у 11 (44 %) пациентов, простатита — у 15 (60 %). К третьему визиту наблюдалась положительная динамика в 24 (96 %) случаях, и только в 1 (4 %) — сохранялись проявления простатита. У всех женщин на втором визите исчезли проявления цистита, уменьшились проявления сальпингоофарита у 6 (50 %), цервицита — у 5 женщин. К третьему визиту основная патология исчезала, и только у 2 (0,24 %) пациентов сохранялись проявления сальпингоофарита. Этиологическая излеченность наблюдалась у 46 пациентов.

У пациентов с осложненными формами хламидийной инфекции к концу исследования была достигнута высокая терапевтическая эффективность. У подавляющего большинства больных с осложненной хламидийной инфекцией отмечена высокая терапевтическая эффективность (уменьшение субъективных проявлений на 98 % и объективных — на 92 %). Этиологическая излеченность наблюдалась у 46 (92 %) пациентов, у 4 (8 %) пациентов при лабораторном исследова-

нии в анализах соскобного материала обнаружены хламидии. Этим пациентам был назначен дополнительный курс лечения. При этом терапевтическая эффективность практически у всех больных сохранялась на протяжении всего периода наблюдения.

Никто из больных во время лечения не отмечал изменений в общем состоянии. Отклонения от нормальных значений артериального давления и частоты сердечных сокращений не наблюдались.

Все больные проходили клинико-лабораторное обследование. Данные динамики показателей клинико-лабораторных исследований приведены в табл. 4.

При сравнительной оценке динамики результатов клинико-лабораторного обследования больных отмечалась тенденция к снижению СОЭ с $(14,4 \pm 4,3)$ до $(9,1 \pm 2,1)$ мм/ч.

Таблица 4. Динамика показателей клинико-лабораторных исследований у больных (n = 50)

Показатель	До лечения	После лечения
Клинический анализ крови		
Гемоглобин, г/л	$127,7 \pm 4,2$	$124,2 \pm 4,1$
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	$4,6 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,2$
Цветовой показатель	$0,95 \pm 0,06$	$0,93 \pm 0,08$
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	$6,9 \pm 1,5$	$5,8 \pm 1,6$
СОЭ, мм/ч	$14,4 \pm 4,3$	$9,1 \pm 2,1$
Клинический анализ мочи		
Удельный вес	$1018,6 \pm 2,9$	$1017,8 \pm 2,1$
рН	Слабоокислая	
Белок, г/л	—	—
Глюкоза, г/л	—	—
Лейкоциты	$9,2 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,4$
Эритроциты	—	—
Эпителий	Переходный местами	
Цилиндры	—	—
Биохимический анализ крови		
Общий белок, г/л	$74,8 \pm 2,2$	$72,6 \pm 2,3$
Общий билирубин, мкмоль/л	$12,5 \pm 1,7$	$11,1 \pm 1,7$
АСТ, ммоль/(ч·л)	$0,446 \pm 0,029$	$0,460 \pm 0,048$
АЛТ, ммоль/(ч·л)	$0,487 \pm 0,043$	$0,580 \pm 0,046$

Примечание. Различия всех показателей до и после лечения статистически незначимы ($p > 0,05$).

Отмечена тенденція к увеличению уровня АЛТ с $(0,48 \pm 0,043)$ до $(0,580 \pm 0,046)$ ммоль/(ч · л), однако он не превышал референтных значений. В остальных биохимических исследуемых параметрах достоверные отличия до и после лечения не выявлены.

В 12 % случаев (6 пациентов) отмечены диспепсические явления в виде боли в области желудка, тошноты и учащенного стула, которые были выражены незначительно и не требовали отмены препарата. Установлено, что побочные эффекты связаны с нарушением режима приема препарата.

Выводы

Таким образом, на основании изучения выборки больных осложненным хламидиозом с активным течением сделано заключение о высокой эффективности препарата «Зиомицин». Установлено, что препарат оказывает выраженное терапевтическое действие (уменьшение субъективных признаков на 98 % и объективных — на 92 %). Микробиологический эффект составил 92 %. Отмечена хорошая переносимость. Препарат удобен в применении (один прием в сутки). «Зиомицин» рекомендован к применению в комплексном лечении пациентов с осложненными формами хламидийной инфекции.

Список литературы

1. Адамьян Л.В., Белобородов С.М., Холин А. Современные принципы антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Пробл. репродуктологии.— 2005.— № 6.— С. 31–38.
2. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Современные проблемы венерологии // Росс. журн. кожн. и венер. болезней.— 2009.— № 2.— С. 45–52.
3. Белоцерковцева Д.Д., Буданов П.В. Применение азитромицина (Сумамеда) для лечения хламидийной инфекции в гинекологической практике // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.— 2003.— Т. 2, № 3.— С. 81–84.
4. Бондаренко Г.М. Болезнь Рейтера: современные подходы к лечению // Клінічна імунол., алергол., інфектол.— 2009.— № 1.— С. 69–72.
5. Іванюта Л.І., Іванюта С.О. Сучасні принципи антимікробної терапії запальних захворювань органів малого таза // Здоровье женщины.— 2006.— № 1 (25).— С. 129–131.
6. Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Азитромицин как препарат выбора для лечения инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis* // Імунологія та алергологія.— 2007.— № 3.— С. 78–81.
7. Мавров І.І., Мавров Г.І., Калюжна Л.Д. Методики лікування і профілактики інфекцій, які передаються статевим шляхом.— Харків: Факт, 2001.— 55 с.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR.— 2002.— Vol. 51 (N RR-6).— P. 32–36.
9. European Guideline for the Management of Sexually Transmitted Infections // Intern. J. of STD & AIDS.— 2003.— Vol. 12 (suppl. 3).
10. Labro M.T. Interference of Antibacterial Agents with Phagocyte Functions: Immunomodulation or «Immuno-Fairy Tales» // Clinical Microbiology Reviews.— 2000.— Vol. 13, N 4.— P. 615–650.
11. Larry I. Lutwick, Renuka Haddurshetti, Jeffrey Blitstein. Урогенітальна хламидійна інфекція // Клініч. імунол., алергол., інфектол.— 2009.— № 8 (27).— С. 26–30.
12. Sevan C.D., Ridgway G.L., Rothermel C.D. Ефективність і безпека азитромицину, в монотерапії или в комбінації з метронідазолом, по порівнянню з двома стандартними режимами антибактеріальної терапії в ліченні запалення органів малого таза // Репродуктивне здоровье женщины.— 2006.— № 2 (26).— С. 169–174.

Г.І. Мавров, Г.М. Бондаренко, І.М. Нікітенко

Лікування хворих на ускладнені форми хламидійної інфекції азитромицином

Азитромицин відіграє важливу роль у лікуванні хламидіозу. В статті наведено дані про лікування хворих на ускладнений хламидіоз азитромицином. Найближчий та віддалений клінічний ефект лікування становить 98 %, мікробіологічний — 92 %. Азитромицин є ефективним етіотропним засобом для лікування урогенітального хламидіозу і має перспективу ширшого застосування в Україні.

G.I. Mavrov, G.M. Bondarenko, I.N. Nikitenko

The treatment of complicated chlamydial infection with azithromycin

Azithromycin play an important role in *Chlamydia* infections treatment. This article reviews data of patients with *Chlamydia trachomatis* genital complicated infection treatment with azithromycin. The nearest and remote clinical effect of treatment makes 98 %, the microbiological effect has made 92 %. Azithromycin is an effective drug for treatment of *C. trachomatis* genital infection and has well prospective for use in Ukraine. □



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

Сучасна терапевтична корекція вторинної імунної недостатності із залученням наномедичних технологій у комплексному лікуванні хворих на уrogenітальні інфекції

Ключові слова

Хламідіоз, мікоплазмоз, герпес, папіломавірусна інфекція, нанотехнології, ліпосоми, інтерферон, ліпоферон, лікування.

В агому частку дерматовенерологічної патології, зумовленої інфекційними чинниками, становлять ураження сечостатевої сфери. Це зумовлено різноманітними аспектами, серед яких провідне місце належить соціальним чинникам та впровадженню сучасних методів лабораторної діагностики [12, 24, 36]. Використання новітніх медичних технологій, зокрема методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), не тільки розширили діагностичні можливості, а й дали змогу проводити довготривалі епідеміологічні дослідження [5, 21, 27]. На сучасному етапі, за численними літературними повідомленнями та статистичними даними, на тлі достатньо високого рівня захворюваності на інфекції, що передаються переважно статевим шляхом (ПСС), доволі поширеними є уrogenітальний хламідіоз (УХ) і мікоплазмоз (УМ), а також генітальний герпес (ГГ) і папіломавірусна генітальна інфекція [22].

УХ та УМ, за даними ВООЗ, а також за повідомленнями вітчизняних і закордонних дослідників, посідають провідне місце серед ПСС. У світі щороку реєструють 90 млн нових випадків інфікування. В Україні також простежується тенденція до зростання показників поширення хламідійної і мікоплазмозної інфекцій [6, 34, 37].

Серед хворих гінекологічного профілю частота виявлення хламідійної і мікоплазмозної інфекції сягає майже 40 %, при трубно-перитонеально-

му безплідді вона виявляється в 49 % випадків. Збудники цих інфекцій уражують переважно клітини циліндричного епітелію, і їх проникнення в сечостатевої канал не завжди супроводжується помітними клінічними виявами. Перебіг захворювання найчастіше субманіфестний чи асимптомний. Половина інфікованих жінок не мають клінічних виявів. Клінічна картина хламідійної інфекції залежить від вірулентності збудника, тривалості існування хламідій в організмі, топографії уражень, вираження місцевих і загальних реакцій макроорганізму. Топографічно зазвичай виділяють хламідійні ураження нижнього відділу сечостатевого каналу і висхідну хламідійну інфекцію. До уражень нижнього відділу сечостатевого каналу належить хламідійний уретрит, паруретрит, бартолініт, кольпіт, ендоцервіцит. Хламідійні уретрити не мають специфічних виявів і хворі рідко скаржаться на дизурію. В окремих випадках хламідії можуть викликати ексудативне запалення протоків і бартолінієвих залоз. Первинні кольпіти при хламідійній інфекції виявляють рідко. Це пов'язано з тим, що хламідії не здатні розмножуватися у багатошаровому плоскому епітелії, а поза клітиною високочутливі до кислотої реакції піхви. Первинні кольпіти можливі тільки при патологічній гормональній активності, а також в осіб, які вживають оральні контрацептиви, жінок похилого віку, вагітних і дівчаток.

Цервіцити спостерігаються як первинний і найчастіший вияв хламідійної і мікоплазмової інфекції. Виділення із цервікального каналу мандрують багатопшаровий плаский епітелій піхвової частини шийки матки, спричинюючи його часткову десквамацію. Шийка матки стає набряклого, гіперемованою, розвивається так звана гіпертрофічна ектопія. Частота ураження шийки матки при урогенітальному хламідіозі становить від 49 до 93 %. Деякі дослідники пропонують розглядати інфікованість хламідіями і мікоплазмами як потенційний фактор дисплазій і раку шийки матки. Термін «висхідна хламідійна інфекція» належить до ураження слизової оболонки порожнини матки, труб, яєчників, навколomatкових зв'язок, очеревини, печінки. Хламідійний сальпінгіт — найчастіший вияв висхідної хламідійної інфекції, зазвичай з тривалим підгострим торпідним перебігом.

Хронічна хламідійна і мікоплазмозна інфекції сечостатевої системи у жінок здатні призвести до так званого перитонеального фактора безпліддя. Це зумовлено утворенням перитубарних спайок у маткових трубах. Набутий хламідіоз також нерідко негативно впливає на перебіг вагітності і може згубно впливати на плід. Пневмонії, асфіксії, сепсис та інші ускладнення, спричинені хламідіями, доволі часто призводять до смерті немовлят. Іноді в новонароджених немає будь-яких клінічних виявів хвороби, а тим часом хламідії і мікоплазми виявляються в різних органах і тканинах дитини.

Хламідійному і мікоплазмозному ураженню сечостатевої сфери у чоловіків спочатку найчастіше притаманні ознаки підгострого чи латентного неспецифічного уретриту, а збудник виявляється вже на стадії ускладнень (простатити, епідидиміти, везикуліти тощо). У хворих на хронічний простатит також часто виявляються хламідії і мікоплазми в секреті передміхурової залози, отриманому шляхом трансперинеальної аспірації, тобто в умовах, що повністю виключають контамінацію відповідних збудників із сечівника. Хламідіоз у чоловіків може супроводжуватися септичним станом і призводити до безпліддя. Причинами таких наслідків є обструкційні епідидиміти та фунікуліти, а також згубний вплив хламідій на сперматозоїди [2].

Хламідійна інфекція не обмежується ураженням слизової оболонки сечостатевої системи. Хламідії також здатні інфікувати моноцити крові і розмножуватися в них. Окрім того, вони можуть також інфікувати Т-лімфоцити і відтворювати в них продуктивний цикл розвитку. Одночасно з епітеліальними клітинами хламідії здатні уражувати і мезенхімальні клітинні елементи —

гладком'язові клітини і ендотелій судин. Доведено роль хламідій у виникненні уретроокулосиновального синдрому Рейтера. Під час обстеження хворих з гострим синдромом Рейтера в 30,0—47,8 % випадків виділяли хламідії. На думку дослідників, хламідії є пусковим чинником синдрому Рейтера і можуть сприяти підсиленню патологічної імунної відповіді [30].

Особливості структури мікроорганізмів — збудників УХ та УМ, їхніх метаболічних процесів і форм паразитування визначають відповідну реактогенність, що часто призводить до недостатнього імунологічного контролю з боку макроорганізму і розвитку різних видів мімікрії. Усе це може зумовлювати тривале інфікування організму, хронізацію запалення з проліферативними і прогресуючими деструктивними явищами та дисплазією ураженого епітелію. Тому лікування при хламідіозі та мікоплазмозі з використанням лише антибактеріальних препаратів часто не дає очікуваних результатів [1, 20].

За численними літературними повідомленнями, комбіноване застосування антибактеріальних препаратів та рекомбінантного інтерферону (ІФН) або індукторів ендogenous ІФН дає змогу підвищити ефективність і скоротити час лікування хворих на УХ та УМ [9, 16]. Рекомбінантний ІФН α -2b має виражену імуномодулювальну (підвищує фагоцитарну активність макрофагів, посилює специфічну цитотоксичну дію лімфоцитів на клітини-мішені, змінює кількісний та якісний склад секретійних цитокінів), протівірусну та бактерицидну дію, а також антипроліферативну та протипухлинну активність [14]. Саме тому ІФН α -2b широко використовують у комплексній терапії багатьох хронічних захворювань, в тому числі при УХ та УМ.

В останні десятиліття серед урогенітальних захворювань, особливо в жінок, дедалі більшого значення набувають герпетична та папіломавірусна інфекції. Увага, яку клініцисти виявляють до цих захворювань, пов'язана з їхньою значною епідеміологічною і соціальною значущістю в сучасному світі [10]. Віруси здатні уражувати практично всі органи та системи організму людини і викликати гостру, хронічну й латентну форми інфекції. Перебіг урогенітальних інфекцій також часто буває латентним. Патологічний процес у таких випадках може тривалий час лишатися нерозпізнаним, а невчасно розпочате лікування стає неефективним.

Серед інфекційних хвороб людини однією з найпоширеніших є герпетична вірусна інфекція. Інфікованість населення планети різними типами вірусу простого герпесу (ВПГ) сягає 95 %. Останнім часом спостерігається виражене

зростання рівня захворюваності на рецидивуючий герпес, а також збільшення кількості ускладнених, інвалідизуючих форм хвороби, що характеризуються генералізацією із залученням у патологічний процес імунної, нервової та інших систем організму хворого [15, 23, 29]. Значення простого герпесу особливо зросло у зв'язку з поширенням ВІЛ-інфекції (ВПГ як збудник опортуністичної інфекції може стимулювати експресію ВІЛ-протеїнів у носіїв і сприяти швидшому переходу латентної стадії СНІДу в клінічно активну) [11, 33, 39].

Поширеність генітального герпесу (ГГ) також доволі висока. Порівняно з вісімдесятими роками ХХ століття, коли вибухнула епідемія ГГ, на сучасному етапі кількість зареєстрованих випадків ГГ неухильно зростає, наприклад, у США на 13–40 %, у країнах Європи — на 7–16 %, і становить загалом у світі 86 млн хворих. ГГ спричинюють дві різні форми вірусу *Herpes simplex*, відомі як ВПГ-1 та ВПГ-2. Раніше вважалося, що серотип 1 частіше вдається виділити при ураженнях шкіри обличчя, червоної облямівки губ, верхніх кінцівок, а серотип 2 — винятково при генітальній локалізації. Сьогодні такої різниці вже немає: у США ВПГ-1 викликає від 10 до 20 % ГГ, у Японії — 35 %, а у Великій Британії — до 50 % випадків [4, 25]. Штами, що належать до одного й того ж антигенного типу, можуть відрізнятися за імуногенністю, вірулентністю, стійкістю до впливу різних фізичних і хімічних факторів, що в цілому визначає особливості клінічних проявів хвороби. Джерелом ВПГ-інфекції є хворий чи вірусносіє. Головними ланками патогенезу герпетичної інфекції (ГІ) є:

1. Тропізм ВПГ до епітеліальних та нервових клітин, що зумовлює поліморфізм клінічних виявів висипки.

2. Ураження імунокомпетентних клітин, що призводить до вторинного імунодефіциту.

3. Інфікування сенсорних гангліїв вегетативної нервової системи і довічна персистенція ВПГ у них.

ГГ характеризується різноманіттям клінічних форм, що відрізняються симптоматикою ураження і тяжкістю перебігу. Вірус починає розмножуватися в місці інюкуляції (вхідні ворота інфекції) — шкірі і слизових оболонках статевих органів, де з'являються типові пухирцеві висипання, та проникає у кров'яне русло й лімфатичну систему. Залежно від розвитку інфекційного процесу захворювання поділяють на два види: первинний (ПГГ) і рецидивуючий (РГГ). Різноманітність клінічних виявів герпесу пояснюється тим, що пенетрація вірусу не завжди спричинює місцеву вогнищеву реакцію.

На ранніх етапах ГІ вірусні частки проникають у нервові закінчення шкіри й слизової оболонки, рухаються доцентрово по аксоплазмі, досягають периферичних, а потім сегментарних і регіонарних чутливих гангліїв НС, де ВПГ довічно зберігається у латентному стані в нейронах. При ГІ інфікування сенсорних гангліїв попереково-крижового відділу хребта і поширення ВПГ у відцентровому напрямку під час рецидиву визначає анатомічну сталість вогнищ ураження [3, 18]. На думку більшості дослідників, основу різних клінічних виявів інфекції становлять особливості місцевого і загального імунітету. Тяжкість перебігу первинного епізоду й характер імунної відповіді впливають на подальшу частоту рецидивів ГГ, що зазвичай виникають у хворих з високим титром Аt. За певних умов ВПГ розмножується у Т- і В-лімфоцитах хворого. Нещодавно встановлено, що вірусемія — обов'язковий стан як первинного, так і РГГ. ВПГ персистує і в епідермоцитах шкіри, епітелії слизових оболонок та секретах.

Зазвичай ПГГ виникає після 2–10-денного інкубаційного періоду і відрізняється від подальших рецидивів тяжчим і тривалішим перебігом. У хворих з'являється нежить, кволість, лихоманка, збільшуються і стають болючими пахові лімфовузли. Клінічна картина ГГ може бути типовою, а також мати атипичну (виразкова, набрякотова, геморагічна, некротична, персистуюча) і абортівну (елементи у вогнищі ураження минають окремі стадії розвитку) форми. В період загоювання везикул і виразок у межах 1–3 тижнів вірус ГГ проникає в нервові волокна і персистує в попереково-крижовому відділі спинного мозку. У 20–30 % пацієнтів з ГГ протягом перших 2–3 років розвивається рецидив, і загальна кількість таких хворих постійно зростає [13, 28]. Повторні атаки (від одного разу на місяць до одного разу на кілька років) іноді провокуються емоційним стресом, хворобою, сонячним опіком, фізичним виснаженням або екстремальними кліматичними умовами, але можуть виникати і без певних причин. Існує думка, що рецидиви значною мірою залежать від типу вірусу та його штаму, висипка при ВПГ-2 на статевих органах виникає в 6 разів частіше.

Із ГГ у пацієнтів пов'язані особливі проблеми. Перша проблема — якщо хвора вагітна, ВПГ може проникнути через плаценту в плід і спричинити в нього природжені дефекти (інфекції TORCH-комплексу). ГГ викликає самочинний аборт, а також ураження плоду в процесі пологів, що на 50 % підвищує летальність немовлят або розвиток у них тяжких уражень головного мозку чи очей. Друга серйозна проблема поля-

гає в тому, що ВПГ-2 певним чином пов'язаний з розвитком раку шийки матки і вульви. Ці злоякісні захворювання виникають не в усіх інфікованих ГГ, та оскільки вони піддаються вилікуванню тільки на ранніх стадіях, усім хворим з такою інфекцією рекомендовано кожних шість місяців проходити тест Папаніколау та гінекологічне обстеження. Третя проблема виникла у зв'язку з низкою нещодавніх повідомлень про те, що ГГ підвищує сприйнятливість до ВІЛ/СНІДу, і тепер вважають, що ерозії та виразки на статевих органах, викликані герпесом, полегшують проникнення ВІЛ в організм. На якість життя пацієнтів впливає також психоемоційна реакція на діагностування у них герпесу. Нерідко емоційні страждання настільки пригнічують людей з ГГ, що вони потребують психотерапевтичної корекції.

В Україні актуальність цієї проблеми обґрунтовується збільшенням рівня інфікованості ВПГ-1 та ВПГ-2, а також зростанням частоти рецидивів герпетичного процесу та підвищенням резистентності до лікування. Складність проблеми терапії ГГ, зокрема рецидивуючої, зумовлена тим, що наразі немає остаточного розуміння патогенезу розвитку відповідного інфекційного процесу. Всі методи лікування спрямовані на пригнічення репродукції ВПГ та підвищення імунологічної реактивності організму, але не дають змоги досягати елімінації ВПГ. Терапевтична тактика визначається клінічною картиною захворювання, тяжкістю перебігу, частотою рецидивів, ускладненнями. Комплексне лікування на етапі рецидиву передбачає скорочення тривалості і полегшення виявів захворювання, а під час ремісії спрямоване на зменшення частоти рецидивів і передбачає застосування кількох груп лікарських засобів, що діють на різні ланки етіопатогенезу захворювання, зокрема противірусні препарати, імунокоректори, біогенні стимулятори.

Папіломавірусна генітальна інфекція (ПВГІ) на сучасному етапі посідає за поширенням провідне місце у групі захворювань, що передаються переважно статевим шляхом [7, 26]. ПВГІ властива висока контагіозність, її з однаковою частотою діагностують як у жінок, так і в чоловіків. Частота інфікування коливається залежно від вікових та статевих характеристик. За даними окремих зарубіжних дослідників, поширеність ПВГІ становить від 36 % серед жінок віком до 25 років, до 2,8 % — від 45 років і старших. В Україні дотепер немає статистично достовірної інформації щодо поширення ПВГІ серед різних груп населення. Водночас вітчизняні дослідники акцентують увагу на зростанні кількості пацієнтів з ПВГІ [17].

Етіологічним чинником ПВГІ є низка типів вірусу папіломи людини (ВПЛ). Папіломавіруси належать до родини *Papovaviridae* (паповавіруси), що є найдрібнішими з усіх відомих вірусів, які містять дволанцюгову ДНК. На сьогодні ідентифіковано понад 140 різних типів папіломавірусів. Встановлено, що понад 70 типів є збудниками різних захворювань людини. Людина інфікується одним або кількома типами ВПЛ. Зазвичай ВПЛ передається під час статевого контакту з хворим або вірусоносієм через мікропошкодження епітелію, коли глибина їх сягає клітин базального шару епідермісу, до яких ВПЛ має високий ступінь тропізму. Інфіковані клітини базального шару стають постійним джерелом зараження інших епітеліальних клітин. ВПЛ чинить на епітелій продуктивну або трансформівну дію. Під час продуктивної дії ВПЛ виникають доброякісні новоутворення, зокрема кондиломи і папіломи слизових оболонок і шкіри, а під час трансформівної — дисплазії тяжкого ступеня. Численними молекулярними та епідеміологічними дослідженнями останніх десятиріч було встановлено, що цервікальне зараження деякими типами ВПЛ є провісником цервікальних новоутворень. Важливість медичного та медико-соціального значення проблем, пов'язаних з ПВГІ, підтверджує присудження Нобелівської премії 2008 року в галузі медицини та фізіології німецькому спеціалістові Гаральду цур Гаузену за відкриття провідного значення ВПЛ у виникненні раку шийки матки. Біологія ВПЛ та патогенез ПВГІ лишаються недостатньо вивченими. Вважають, що для активації ВПЛ потрібна ціла система зв'язків, побудованих на взаємодії чинників зовнішнього середовища і хазяїна. Важлива роль належить клітинним, імунним і гормональним особливостям організму, а також іншим супутнім етіологічним агентам і факторам [35].

Доведено, що система ІФН забезпечує специфічний противірусний захист організму. Аналіз результатів численних досліджень останніх десятиліть вказує, що ПВГІ розвивається на тлі змін у системі ІФН. Зокрема, у хворих з ПВГІ встановлено суттєве зниження продукції ІФН- γ . Потрібно зазначити, що дотепер не повністю з'ясовано механізм безпосереднього впливу інтерферонів на ВПЛ. Окремі дослідники висловлювали думку, що ІФН виявляє антипроліферативний ефект на трансформовані клітини хазяїна. Інші автори [32, 38] виявили в крові жінок, інфікованих ВПЛ, активацію експресії генів ІФН ВПЛ, що сприяло підвищенню рівня ІФН. Найбільше активували систему ІФН типи ВПЛ високого онкогенного ризику.

У клінічній практиці загальноприйнятим є поділ ПВГІ на клінічну, субклінічну і латентну форми. Клінічна форма ПВГІ характеризується утворенням генітальних кондилом, а субклінічна форма виявляється за результатами цитологічних та кольпоскопічних досліджень або на підставі характерної гістологічної картини. Виявлення ДНК ВПЛ без клінічних і морфологічних ознак інфекції вказує на латентну ПВГІ.

Більшість сучасних методів лікування при ПВГІ спрямовані на видалення первинного вогнища і морфологічних маркерів інфекції, зокрема кондилом та дисплазії багатошарового плоского епітелію. Відповідні місцеві терапевтичні заходи не зупиняють експресії вірусу в прилеглих тканинах, а також не дають змоги досягати елімінації ВПЛ.

Папіломавіруси та герпесвіруси спричинюють порушення клітинного імунітету, зокрема імуносупресію. У пацієнтів з папіломавірусною та герпетичною інфекціями знижена продукція ендogenous ІФН, зменшене абсолютне число і знижена активність Т-лімфоцитів (CD3⁺- і CD4⁺-клітин) і нейтрофілів, підвищена кількість імунних комплексів. Виявлені порушення в імунному гомеостазі зумовлюють розвиток тривалої персистенції папіломавірусної інфекції та герпесвірусів в організмі людини, що призводить до вторинного імунодефіциту, який своєю чергою сприяє активації вірусів. Формується імунна перебудова: розвиток вторинної імунної недостатності, пригнічення реакції клітинного імунітету, зниження неспецифічного захисту, що виражається зменшенням β- і γ-інтерферонпродукувальної здатності лейкоцитів. У зв'язку з цим виникають певні труднощі в лікуванні таких хворих (особливо з тими формами інфекцій, що часто рецидивують), зумовлені значною кількістю папілома- та герпесвірусів, їхнім пантропізмом, різноманітним і не до кінця вивченим механізмом розвитку патологічного процесу, а також високою вартістю ефективних противірусних препаратів. На сьогодні застосовують комбіновану терапію, що включає засоби пригнічення реплікації вірусу і підвищення резистентності організму. В останнє десятиріччя опубліковано значну кількість наукових робіт про використання неспецифічного фактора захисту — ІФН для лікування пацієнтів з ПВГІ. При кондиломах ІФН застосовують у вигляді аплікацій, свічок або внутрішньокондиломно. Разом з тим окремі автори з урахуванням аналізу результатів ефективності місцевого застосування інтерферонів у пацієнтів з генітальними кондиломами дійшли висновку, що така терапія не повністю елімінує латентний вірус у прилеглий тканині [8, 19].

Загальним недоліком противірусних препаратів є вузький спектр дії, що не дає змоги запобігати рецидивам інфекції, та формування до них резистентних штамів. Тому не менш важлива роль належить імунобіологічним засобам, що сприяють нормалізації як неспецифічного, так і специфічного імунітету, а також активують систему інтерферонного захисту. Інтерферони індують резистентність клітин до широкого спектра вірусів і, діючи як цитокіни, модифікують взаємозв'язки між клітинами імунної системи. Низькі дози ІФН стимулюють, а високі пригнічують дію на імунітет. Рекомбінантний ІФН α-2b має виражену імуномодулювальну (підвищує фагоцитарну активність макрофагів, посилює специфічну цитотоксичну дію лімфоцитів на клітини-мішені, змінює кількісний та якісний склад секретійних цитокінів), противірусну та бактерицидну дію, а також антипроліферативну та протипухлинну активність. Саме тому у світі ІФН α-2b широко використовують в комплексній терапії багатьох захворювань.

Інтерферони — це складна група невеликих поліпептидів (цитокінів), які виробляються багатьма клітинами організму у відповідь на різноманітні стимули, поділяються на три імунологічно різних класи: ІФН-α, -β та -γ. Перших два різновиди мають спільний рецептор і можуть синтезуватися майже всіма тканинами. ІФН-γ експресують лише імунокомпетентні клітини протягом імунної відповіді. Він відрізняється структурою і зв'язується зі специфічними рецепторами.

Найбільше цей препарат вивчено при дії на віруси і як протипухлинний засіб: ІФН-α стимулює фагоцитоз, активує В-лімфоцити, природні кілери, інгібує процеси реплікації вірусів, руйнує і-РНК, усуває імуносупресивну дію вірусів, нормалізує порушене вірусним процесом співвідношення субпопуляції лімфоцитів. Інтерферон підвищує активність цитотоксичних Т-лімфоцитів, перешкоджає метастазуванню пухлинних клітин. Механізм його дії частково пов'язаний з активацією генів низки білків, зокрема: протеїназнаю, що блокує синтез білків; 2,5-олігоаденілатциклазнаю, яка активує латентну у звичайних умовах ендонуклеазу, здатну руйнувати нуклеїнові кислоти — носії інформації.

За літературними даними, застосування в комплексному лікуванні разом з антибактеріальними і противірусними препаратами парентеральних інтерферонів чи їх індукторів дає можливість значно підвищити ефективність лікування з одночасним скороченням його термінів [31].

Але з усіма цими перевагами ін'єкційні препарати рекомбінантного ІФН α-2b мають велику кількість побічних ефектів (грипоподібний

синдром, депресія, алопеція, лейкопенія, диспептичні явища, загострення аутоімунних процесів).

Інтерферони — складні білкові сполуки, біологічні ефекти яких залежать від якісної та просторової будови молекули. Основним бар'єром для їх перорального застосування є активне середовище травного каналу, яке повністю знищує молекулу ІФН. Одним із сучасних напрямів розв'язання цієї проблеми є залучення наномедичних технологій і створення ліпосомальної форми препарату. Ця новітня наукова галузь працює з об'єктами діаметром від 1 до 100 нм. Серед широкого класу наноносіїв найбільш вивченими є ліпосоми — сферичні частки з оболонкою із природних фосфоліпідів, аналогічних тим, які входять до складу мембран клітини. Гідрофільні речовини можуть бути у внутрішньому (водному) просторі ліпосом, а гідрофобні включаються у двошарову ліпідну мембрану. В фармакології до переліку параметрів «ідеального» наноносія, зокрема, входять:

- сумісність із білками, пептидами, нуклеїновими кислотами;
- фізична стабільність у цільній крові;
- розмір частинок < 100 нм;
- мінімальний вплив наноносія на активну речовину;
- можливість зміни профілю вивільнення вмісника;
- економічна ефективність процесу виготовлення наночастинок.

Речовина в ліпосомі захищена від дії ферментів, що збільшує ефективність препаратів, схильних до біодеструкції в біологічних рідинах, особливо протеїнів. Унікальною особливістю ліпосом є можливість транспорту діючої речовини всередину клітини, з якою вони взаємодіють шляхом ендцитозу чи злиття. Ліпосоми мають такі переваги: пролонгована дія лікарського засобу, підвищення специфічності за рахунок селективного проникнення в тканини, захист лікарських речовин від деградації під дією біологічно активних середовищ організму, покращення фармакологічної ефективності препаратів, можливість створити водорозчинну форму ліків.

Враховуючи викладене вище, на увагу заслуговує новий оригінальний ліпосомальний ІФН для перорального застосування «Ліпоферон» виробництва ЗАТ «Вектор-Медика» (Росія) (на замовлення фармацевтичної компанії «Ядран», Хорватія)). Унікальні особливості «Ліпоферону»:

- діюча речовина — ІФН α -2b — міститься в ліпосомах, що захищають її від розпаду в травній системі і дають змогу проникнути в кров'яне русло;

- краща переносимість за рахунок відсутності альбуміну і зниження ризику виникнення побічних реакцій, що притаманне для ін'єкційних інтерферонів;

- захист ІФН від руйнування, внаслідок чого збільшується тривалість циркуляції в крові;

- безпечність, оскільки немає ризику передачі інфекції з кров'ю;

- комплаєнтність, відсутність місцевих пост-ін'єкційних ускладнень і негативних психоемоційних реакцій пацієнтів, характерних для ін'єкційної терапії;

- антиоксидант, що входить до складу комплексу (α -токоферол), підсилює противірусний ефект «Ліпоферону».

Мета роботи — вивчити та оцінити ефективність комплексного використання нового ліпосомального ІФН α -2b для перорального застосування «Ліпоферон» у лікуванні урогенітального хламідіозу, мікоплазмозу, герпетичної інфекції, папіломавірусної інфекції з клінічно видимим ураженням слизових оболонок та без нього.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 97 хворих, серед них 45 (46,4 %) чоловіків і 52 жінки (53,6 %). Вік пацієнтів — від 18 до 45 років, у середньому ($26 \pm 2,7$) року. Таким чином, більшість осіб були в найактивнішому сексуальному і працездатному періоді. За сімейним станом обстежені хворі розподілялися таким чином: одружені — 25 (25,8 %), неодружені — 51 (52,6 %), розлучені — 21 (21,6 %). Активне статеве життя з 15 років розпочали 43,8 % пацієнтів, із 17 років — 52,3 %, з 20 років — 3,9 %. На наявність одного статевого партнера протягом останнього року вказали 4 (4,12 %) особи, від 2 до 5 — 74 (76,3 %), від 6 і більше статевих партнерів — 19 (19,6 %). Такі дані свідчать про те, що ранній початок статевого життя, частота зміни статевих партнерів та безладні статеві стосунки є головними чинниками ризику інфікування УПІ.

Давність захворювання становила від 1 місяця до 8 років. Під час обстеження враховували скарги хворих або їх відсутність (виявлені за результатами конфронтації), в анамнезі — характер перебігу захворювання, частоту загострень, серйозні соматичні захворювання. Усі пацієнти вели активний спосіб життя, працювали. Тяжких уражень основних фізіологічних систем не виявлено. Курили 45 (46,4 %) хворих, 30 (31,3 %) несистематично вживали алкоголь. 8 пацієнтів мали легкі ознаки гастриту, можливо, як наслідок нерегулярного харчування (робота, пов'язана з поїздками, відрядженнями).

Під час огляду враховували зовнішній вигляд губок сечівника та шийки матки у дзеркалах, кількість та характер виділень. Усі пацієнти пройшли комплексне лабораторне обстеження перед початком специфічного лікування, а також після нього і в процесі диспансерного нагляду. Збудників ідентифіковано згідно з посібником для лікарів-лаборантів «Уніфікація лабораторних методів дослідження» за допомогою мікробіологічних, бактеріологічних методів і ПЛР. З метою уточнення локалізації, особливостей та характеру морфологічних патологічних змін, а також наявності можливих ускладнень чоловікам проводили: суху уретроскопію, трансректальне пальцеве і ультразвукове дослідження передміхурової залози, сім'яних пухирців, сечового міхура і нирок; жінкам — ультразвукове дослідження органів малого таза і сечовивідної системи, а також розширену кольпоскопію.

Після підтвердження етіологічного діагнозу всі хворі пройшли загальноклінічні лабораторні дослідження — загальний аналіз крові і сечі; біохімічні дослідження крові — визначення рівня загального і прямого білірубіну, кількості лужної фосфатази, тимолової проби, печінкових трансаміназ, а також креатиніну і сечовини.

Заключний діагноз встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних виявів та результатів комплексних лабораторних досліджень: імуноферментного аналізу (ІФА), прямої і непрямой імунофлюоресценції (ПІФ, РНІФ) та ПЛР.

Дослідження імунного статусу проводили двічі: до призначення терапії та після закінчення курсу лікування. Визначали кількісні показники Т- (CD3⁺), В- (CD20⁺) лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів (індукторів CD4⁺), Т-супресорів (CD8⁺), NK-клітин (CD16⁺); рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Функціональну активність імунних клітин оцінювали за показниками проліферативної активності лімфоцитів у реакції бластної трансформації (РБТЛ) різними міогенами, цитотоксичної активності мононуклеарів (спонтанної та антитілозалежної), фагоцитарної активності нейтрофілів (НСТ-тест). Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою програми Statistica.

Результати та обговорення

Комплексне клініко-лабораторне обстеження виявило *Chlamidia trachomatis* у 43,6 % пацієнтів, *Mycoplasma spp.* — 41,4 %, ВПГ-2 — у 12,9 %, папіломавірус — у 26,3 % хворих. Для збереження чистоти досліду до групи спостереження хворих з іншими ІПСШ не включали. На сьогодні характерна асоціація інфекцій, тому всіх чотирьох

збудників мали 9 хворих (9,3 %), трьох — 16 (16,5 %), двох — 43 (44,3 %), а моноінфекцію — 29 (29,9 %). Також до групи контролю було включено 16 практично здорових осіб, аналогічних за статтю і віком з обстеженими хворими.

На підставі комплексу досліджень у хворих виявлено: уретрит — 18 випадків, простатит — 11, простатовезикуліт — 7, ендocerвіт — 12, аднексит — 19, персистенцію — 14, гострокінцеві кондиломи — 15. Гострий перебіг процесу спостерігався у 4 (3,9 %) пацієнтів, підгострий — у 74 (76,5 %), торпідний — у 12 (11,7 %), асимптомний — у 7 (7,9 %).

Серед основних ознак хвороби в обстежених хворих при УХ та УМ виявлено алгічний синдром (свербіж і печія в сечівнику та на слизових оболонках зовнішніх статевих органів, відчуття болю і тяжкості внизу живота — 68 %), дизуричні явища (54 %) та постійні чи періодичні виділення зі статевих органів слизового і слизовогнійного характеру (32 %).

Клінічна картина ПГ у період загострення характеризувалася певною поліморфністю. У продromальному періоді хворі скаржилися на відчуття свербежу і печіння на ділянках майбутнього утворення герпетичної висипки. Візуальні вияви на генітальних та екстрагенітальних ділянках шкіри і слизових оболонках у більшості пацієнтів мали типовий характер та були представлені згрупованими везикулами діаметром 1,5–2,0 мм. Їхній вміст спочатку був прозорим, а через 2–3 дні ставав каламутним. Герпетичні везикули розміщувалися на гіперемованому та набряклому тлі, хворі скаржилися, крім свербежу і печіння, ще й на больові відчуття. Зворотний розвиток везикул супроводжувався утворенням ерозій діаметром до 0,5–0,7 см з фестончастими обрисами, а також серозно-гнійних кірок. У 6 хворих спостерігалася атипична клінічна картина РГГ зі сверблячими папуло-везикулами, запальними плямами, тріщинами, а також виразками діаметром 0,5–1,0 см на зовнішніх статевих органах.

За результатами візуального обстеження у 45 % хворих, інфікованих папіломавірусом, діагностовано клінічну форму перебігу ПВГГ, яка характеризувалася типовими гострокінцевими кондиломами з екзофітним ростом, що локалізувалися на шкірі та слизових оболонках статевих органів.

Шляхом подвійної сліпої рандомізації хворих було розподілено на дві групи: перша — референтна група (48 осіб) і друга — основна група (49 осіб). Пацієнти обох груп спостереження отримували загальноприйняте лікування згідно із затвердженими протоколами. Етіотропне лікування при *Chlamidia trachomatis* та *Mycoplasma spp.* передбачало послідовне застосування препа-

ратів макролідів і фторхінолонів по 10 днів в адекватних дозах; при герпетичних ураженнях призначали внутрішньо препарати — похідні гуанозину за схемами.

Патогенетичне лікування також включало імунокорекцію. Так, пацієнтам першої групи було призначено звичайні ін'єкційні рекомбінантні інтерферони. Пацієнти другої групи перорально приймали «Ліпоферон» по 500 000—1 000 000 МО два рази на добу протягом перших 10 днів специфічного лікування. Безпосередньо перед застосуванням до флакона з ліофілізованим порошком додають 1—2 мл дистильованої або охолодженої кип'яченої води. Струшують 1—5 хв до утворення однорідної суспензії, приймають за 30 хв до їди. Пацієнтам призначали ферментні препарати, гепатопротектори, пробіотики, профілактично флуконазол по 0,1 г перорально через день № 10. Також хворі отримували всі необхідні місцеві процедури і маніпуляції: масаж передміхурової залози, оброблення кондилом, застосування ректальних і вагінальних свічок.

Дослідження імунного статусу хворих обох груп до лікування в переважній більшості випадків виявили чіткі ознаки вторинної імунологічної недостатності за Т-клітинною ланкою імунітету (таблиця), які в узагальненому вигляді виявлялися в певному зниженні рівня лімфоцитів у периферійній крові та дисбалансом у складі окремих гілок субпопуляцій. У більшості хворих виявлено диспропорції популяцій CD4⁺- та CD8⁺-лімфоцитів, зниження рівня NK-клітин. У 56,4 % з них встановлено пригнічення рівня CD4⁺-лімфоцитів ($p < 0,01$), що призвело до зниження імунорегуляторного індексу ($p < 0,05$). Вірогідних розбіжностей у складі В-лімфоцитів не було. В обох групах хворих реєструвалися

підвищені показники автоімунних реакцій (ЦІК, сенсibilізації NSE, рівня антитіл до загального білка мієліну) та зниження імунорегуляторного індексу, спонтанної фагоцитарної активності нейтрофілів.

Імунологічне дослідження хворих, що лікувалися із застосуванням препаратів ІФН, продемонструвало суттєві зміни (див. таблицю). Дослідження імунного статусу хворих на тлі лікування препаратами ІФН (як ін'єкційними, так і ліпосомальними) виявило такі позитивні зміни: підвищення рівня CD4⁺ та імунорегуляторного індексу ($< 0,05$), статистично достовірне зростання CD19⁺ ($< 0,05$), достовірне зростання абсолютних та відносних значень рівня CD16⁺ ($p < 0,05$), зниження ЦІК. Усе це свідчить про активацію клітинної ланки імунітету і значне зниження рівня автоімунної агресії.

Контроль виліковності методом ПЛР на хламідії і мікоплазми після проведення лікування був негативним у 94,3 % пацієнтів. У решти пацієнтів елімінація збудників була частковою, що вимагало проведення додаткового курсу антибактеріальної терапії тривалістю 10 днів, після чого інфекція не виявлялася. Контрольні аналізи були здійснені ще двічі: через 1 і 2 місяці після закінчення лікування. В жодного пацієнта не було відмічено рецидиву інфекції у найближчі і віддалені терміни спостереження.

Результати клінічного спостереження за хворими на ГГ, зарахованими до обох груп, противірусну терапію яким проводили препаратом гуанозину і «Ліпофероном», свідчили про досягнення меншої тривалості рецидиву захворювання в усіх 100 % пацієнтів. Причому тривалість рецидиву і періоду повного регресу висипки скоротилися в середньому з $(6,7 \pm 1,9)$ до $(3,2 \pm 0,7)$ дня

Таблиця. Показники рівня імунокомпетентних клітин у хворих у динаміці проведення етіотропної та імунокоригувальної терапії (М ± m)

Показник	Контрольна	І група (n = 48)		ІІ група (n = 49)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лейкоцити, 10 ⁹ кл./л	5,21 ± 0,47	6,42 ± 0,62	4,95 ± 0,32	6,89 ± 0,65	5,19 ± 0,55
Нейтрофіли, %	52,6 ± 4,7	50,7 ± 6,9	51,3 ± 6,2	51,2 ± 4,5	49,4 ± 4,4
Лімфоцити, %	32,4 ± 5,9	33,5 ± 6,8	35,3 ± 6,1	34,2 ± 4,1	36,2 ± 4,0
CD3 ⁺ , %	51,8 ± 7,3	33,7 ± 3,5	46,5 ± 6,9	34,5 ± 5,1	50,2 ± 5,3
CD4 ⁺ , %	32,2 ± 4,9	24,1 ± 3,7	31,3 ± 4,5	23,6 ± 2,8	33,3 ± 3,7
CD8 ⁺ , %	25,3 ± 3,8	22,3 ± 2,7	27,8 ± 3,5	22,7 ± 2,7	28,8 ± 3,5
CD19 ⁺ , %	6,2 ± 1,4	4,8 ± 0,7	5,4 ± 0,8	4,5 ± 0,79	6,1 ± 0,3
CD16 ⁺ , %	7,4 ± 0,15	4,7 ± 0,7	5,9 ± 0,9	3,8 ± 0,3	5,7 ± 0,7
IPI	1,3 ± 0,13	1,08 ± 0,15	1,13 ± 0,18	1,02 ± 0,13	1,18 ± 0,15
ЦІК, ум. од.	74,6 ± 3,8	126,5 ± 4,6	103,3 ± 3,7	115,7 ± 5,3	105,28 ± 6,1

та прискорення негативації місцевих суб'єктивних симптомів до $(2,7 \pm 0,4)$ дня.

Після закінчення курсового (епізодичного) лікування (на 12–14-й день від початку терапії) в усіх пацієнтів обох груп спостереження методом ПЛР у мазках зі слизової оболонки сечостатевої системи було повторно проведено дослідження на наявність ВПГ. Збудників ГГ не виявлено в матеріалі зі слизових оболонок сечостатевої системи в усіх пацієнтів обох груп. На етапі противірусної профілактичної (супресивної) терапії за різними схемами, яка тривала 3 місяці, в усіх обстежених пацієнтів клінічного рецидиву ГГ не зареєстровано.

Контроль на ПЛР методом ПЛР через 6–8 тижнів виявив ДНК вірусу лише у 10,7 %, що вказує на високий ступінь пригнічення реплікації збудника. Спостереження за пацієнтами обох груп проводилося 3 місяці. Рецидиви росту кондилом спостерігалися у двох жінок, при цьому після проведення повторного курсу рецидивів захворювання не реєструвалося.

Отримані нами результати вказують, що ефективність комплексного лікування при УХ та УМ з антибіотикотерапією і пероральним використанням рекомбінантного ІФН α -2b є значною і не нижчою, ніж з використанням антибіотикотерапії та ін'єкційної форми цієї речовини. Крім того, ІФН α -2b у комплексній терапії при УХ та УМ значно підвищує результативність лікування. При герпетичній і папіломавірусній інфекції суттєво збільшується елімінація збудника і скорочується кількість рецидивів.

З побічних явищ застосування ін'єкційних препаратів ІФН слід вказати на виражений грипоподібний синдром, лейкопенію, астеноневротичний синдром, депресію, біль у суглобах та м'язах.

Напроти, лікування ліпосомальним препаратом ІФН α -2b супроводжувалося тільки нетривалим субфебрилітетом.

Безпечність і переносність препарату оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів пацієнтів, а також результатів загальноклінічних досліджень крові і сечі, біохімічних даних. У жодному випадку прийому «Ліпоферону» не зареєстровано побічних ефектів і дискомфортних відчуттів.

Таким чином, було вивчено ефективність використання препарату, що містить рекомбінантний ІФН α -2b, — «Ліпоферон», який є ліпосомальним пероральним лікарським засобом, у комплексному лікуванні запалень сечостатевої системи хламідійного та мікоплазменного генезу, герпетичної і папіломавірусної інфекції. «Ліпоферон» дає змогу обходитися без ін'єкційних уведень рекомбінантного ІФН α -2b. Результати

дослідження свідчать про високу ефективність при урогенітальних інфекціях хламідійного, мікоплазмового і вірусного генезу з хронічним перебігом запропонованої нами схеми лікування, що включає курс антибіотикотерапії протягом 20 днів та курс перорального прийому «Ліпоферону» протягом 10 днів у дозі 1 млн МО на добу.

Однією із причин антибіотикорезистентності і недостатньої ефективності антибіотикотерапії в цілому може бути внутрішньоклітинне паразитування збудників. Форми бактерій, розташовані всередині клітини, зокрема L-форми, захищені від впливу антибактеріальних засобів. Тривала персистенція в організмі призводить до того, що бактерії переходять на енергетично менш затратний режим функціонування, при тому зменшується й антигенна стимуляція (період ремісії). Як відомо, антибактеріальні препарати, що діють ефективно в звичайних ситуаціях, у такому випадку зазвичай мають лише бактеріостатичний ефект. За сучасними уявленнями, змішана інфекція — це якісно нова форма симбіозу збудників, а не сума складових чинників. Тут виходить на перший план імуносупресія і розвиток вторинного імунодефіциту. У зв'язку з цим провідна роль належить імунній відповіді, що потребує зміни стратегії лікування.

У нашому дослідженні ми використовували пероральний препарат, що належить до групи інтерферонів (ІФН α -2b). Його введення дає змогу без попередньої підготовки паралельно призначати антибіотики, що скорочує терміни лікування. Введення екзогенного ІФН можна зарахувати до провокаційних заходів. Каскад реакцій імунної системи, що запускається інтерфероном, призводить до активації і макроорганізму, і патогенної флори. Інфекція виходить із «сонного» стану, активуються процеси розмноження її збудників. Відповідні зміни, що стосуються системи «хворий — збудник», очевидно, призводять до втрати хламідіями, мікоплазмами і вірусами частини захисних властивостей, що на практиці сприяло підвищенню чутливості збудників до антибіотиків і дало змогу досягти етіологічного вилікування.

Таким чином, включення у комплексну терапію хворих на папіломавірусну та герпетичну інфекції препарату ліпосомального рекомбінантного ІФН α -2b («Ліпоферон») сприяє зникненню основних клінічних симптомів ураження та нормалізації загальної кількості лейкоцитів без порушення розвитку адекватної імунологічної реакції на вірусну інфекцію. Препарат добре переноситься пацієнтами. У випадках клінічно виражених виявів папіломавірусної або герпетичної інфекцій доцільно додатково використовувати

ти зовнішні форми інтерферонів. Єдиний на сьогодні в Україні ліпосомальний ІФН α -2b для внутрішнього перорального застосування — «Ліпоферон» — є зручною альтернативою ін'єкційним препаратам інтерферонового ряду.

Висновки

Застосування «Ліпоферону» (рекомбінантного ІФН α -2b) сприяє підвищенню чутливості збудників урогенітальних інфекцій (хламідій, мікоплазм, вірусу простого герпесу, папіломавірусів) до етіотропних препаратів, що дає змогу ефективніше проводити терапію та досягати повного етіологічноговиліковування хворих на відповідні захворювання.

Комплексна терапія хворих з включенням «Ліпоферону» протягом 10 днів у добовій дозі 1 млн МО має виражений імуностимулювальний вплив, сприяючи елімінації збудників і регресу клінічної симптоматики уражень, спричинених хламідіями, мікоплазмами, вірусом простого герпесу та папіломавірусами.

Препарат ІФН α -2b для перорального застосування («Ліпоферон») має високу ефективність, комплаєнтність і може бути рекомендований для комплексного етіопатогенетичного лікування хворих на урогенітальні інфекції, моноетіологічні та мікстетіологічні, зокрема хламідіоз, мікоплазмоз, генітальний герпес, а також папіломавірусну генітальну інфекцію.

Список літератури

- Адашкевич В.П. Інфекції, передаються половим путем.— Нижний Новгород: Медицинская книга, 2004.— 424 с.
- Айзятуллов Р.Ф. Заболевания, передаваемые половым путем (этиология, клиника, диагностика, лечение).— Донецк: Донецчина, 2000.— 384 с.
- Анохин В.А. Современные принципы клинико-лабораторной диагностики герпетических инфекций // Казанск. мед. журн.— 1999.— № 2.— С. 127—129.
- Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Полеско К.В. Герпетическая инфекция: патогенетическое обоснование терапии // Мат. конф., посвященной 60-летию кафедры кожных болезней МГСМУ.— М., 1999.— С. 87—88.
- Возианов А.Ф., Ващенко В.В., Дранник Г.Н. и др. Лабораторная диагностика урогенитального хламидиоза (методические рекомендации).— К.: Академия медицинских наук, 2002.— 18 с.
- Глазкова Л.К., Полканов В.С., Герасимова Н.И. Генитальная хламидийная инфекция. Этиология, диагностика, клиника и терапия: Руководство для врачей.— М.: Мед, 1994.— 189 с.
- Дмитриев Г.А. Папилломавирусная инфекция / Г.А. Дмитриев, О.А. Биткина.— М.: Медицинская книга, 2006.— 80 с.
- Дубенский В.В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции и методы лечения / В.В. Дубенский // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2001.— № 1.— С. 51—55.
- Ершов Ф.И. Антигерпетика // Приложение к «Рос. журн. кожн. и венер. болезней».— 2006.— № 1.— С. 5—7.
- Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств).— М.: Эготар-Медиа, 2005.— 368 с.
- Калужна Л.Д., Гречанська Л.В. Асоціації інфекцій, що передаються статевим шляхом, у ВІЛ-інфікованих // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 1 (12).— С. 78—80.
- Кашук А.М., Петров Б.Р. Гонорея і негонококові венеричні уретрити у чоловіків.— Х.: Основа, 1994.— С. 59—60.
- Климова Р.Р., Масалова О.В., Атанадзе С.Н., Куц А.А. Моноклональные антитела в диагностике инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса // Журн. микробиол.— 1999.— № 5.— С. 99—103.
- Коваленко В.Н., Викторов А.П. Компендиум. Лекарственные препараты.— К.: Морион, 2004.— 1664 с.
- Кожные и венерические болезни. Т. 4 / Под ред. Ю.К. Скрипкина.— М.: Медицина, 1996.— 348 с.
- Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий.— Изд. 6-е.— М.: ТридаХ, 2003.— 440 с.
- Лакатош В.П. Сучасні підходи до діагностики, лікування та прогнозування захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук / В.П. Лакатош.— К., 2001.— 24 с.
- Масюкова С.А., Владимиров Е.В., Покровская С.Б. Противовирусная терапия при генитальном герпесе // Русск. мед. журн.— 2000.— № 15.— С. 654—655.
- Роговская С.И. Препараты интерферона и интерфероногены в лечении заболеваний половых органов, вызванных папилломавирусной инфекцией / С.И. Роговская, Н.С. Логинова, Л.З. Файзулин, Г.Т. Сухих, С.Н. Ахтямов. Практическая дерматокосметология // Заболевания, передаваемые половым путем.— 1998.— № 5.— С. 27—30.
- Свирид С.Г., Мокрецов С.Е. Иммуный статус женщин, страдающих урогенитальными инфекциями // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— Днепропетровск: Новая идеология.— 2002.— № 1—2 (5).— С. 86—88.
- Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Дмитриев Г.А. и др. Современные подходы к диагностике хламидиоза // Вестн. дерматол. и венерол.— 1996.— № 4.— С. 26—29.
- Степаненко В.І. Епідеміологічна ситуація із захворюваністю на інфекції, що передаються статевим шляхом. Проблеми та завдання дерматовенерологічної служби України // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 2.— С. 5—8.
- Хахалин Л.Н., Соловьева Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клини. фарм. тер.— 1998.— № 1.— С. 72—76.
- Шаткин А.А., Мавров И.И. Урогенитальные хламидиозы.— К.: Здоров'я, 1983.— 200 с.
- Benedetti J., Corey L., Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first episode infection // Ann. Intern. Med.— 1994.— Vol. 121.— P. 847—854.
- Bernard Y.U. The clinical importance of nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses / Y.U. Bernard // J. Clin. Virol.— 2005.— Vol. 2.— P. 1—6.
- Chernesky M.A. Chlamydia trachomatis diagnostics // Sex. Transm. Infect.— 2002.— N 78.— P. 232—234.
- Earnshaw D.L., Bacon T.H., Darlison S.J. et al. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC 5 cells infected with herpes simplex virus type 1 (HSV 1) HSV 2 and varicella Zoster virus // Antimicrob. Agents Chemother.— 1992.— Vol. 36.— P. 2747—2757.

29. Fleming D.T., Aral S.O. Sexually transmitted diseases: magnitude, determinants and consequences // *Int. J. STD AIDS*.— 2001.— Vol. 12, N 4.— P. 211–215.
30. Inman R.D., Whittum-Hudson J.A., Schumacher H.R.J., Hudson A.P. Chlamydia and associated arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2000.— N 12.— P. 254–262.
31. Kilic D., Basar M.M., Kaygusuz S. et al. Prevalence and treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in patients with non gonococcal urethritis // *Jpn. J. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 57 (1).— P. 17–20.
32. Kjaer S.K. Case control study of risk factors for cervical squamous cell neoplasia in Denmark. Role of oral contraceptive use / S.K. Kjaer, G. Engholm, C. Dahl // *Cancer. Causes. Control.*— 1993.— Vol. 4, N 6.— P. 513–519.
33. Kohn R.P., Bolan G., Kent C., Louie B., Lemp G. Risk of HIV infection for patients with sexually transmitted diseases // Eleventh meeting of the international society for STD research.— New Orleans, 1995.— P. 95.
34. Mavrov G.I., Bondarenko G.M., Evolution of Venereal Diseases in Ukraine // *Sex. Transm. Infect.*— 2002.— N 78.— P. 219–221.
35. Pollamem R. Human papillomavirus infection of the female lower genital tract and its pathobiologic correlates / R. Pollamem // *Acta Univ. Quluen.*— 1996.— N 376.— P. 1–67.
36. Reeves P. (ed.) Chlamydial Infections.— Berlin, Germany: Springer – Verlag, 1987.— P. 27–31.
37. Stary A. European guidelines for management of Chlamydial infection // *Int. J. STD AIDS*.— 2001.— Vol. 12 (suppl. 3).— P. 30–34.
38. Steller M.A. Human papillomavirus immunology and vaccine prospects / M.A. Steller, J.T. Schiller // *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.*— 1996.— Vol. 21.— P. 145–148.
39. Weinstock H., Dale M., Gwinn M. HIV seroincidence among patients at clinics for sexually transmitted diseases in nine cities in the United States // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*— 2002.— Vol. 29, N 5.— P. 478–483.

В.И. Степаненко, С.В. Иванов

Современная терапевтическая коррекция вторичной иммунной недостаточности с привлечением наномедицинских технологий при комплексном лечении больных урогенитальными инфекциями

Проведено обследование 97 пациентов с уrogenитальными инфекциями, получавших совместно со специфической этиотропной терапией препараты рекомбинантного интерферона α -2b. Нет достоверных данных о разнице в эффективности лечения хламидийной, микоплазменной, герпетической и папилломавирусной инфекций пероральной липосомальной формой интерферона α и интерфероном α — раствором для внутримышечных инъекций. Пациенты значительно легче переносят терапию пероральной липосомальной формой интерферона α , отмечается значительно меньше побочных эффектов. Таким образом, терапия «Липофероном» может быть успешно включена в комплексное этиопатогенетическое лечение больных с уrogenитальными инфекциями.

V.I. Stepanenko, S.V. Ivanov

Modern therapeutic correction of the secondary immunodeficiency with medical nanotechnology in the complex treatment of patients with urogenital infections

Were examined 97 patients with urogenital infections, who together with a specific etiotropic treatment received recombinant interferon α -2b. There are no reliable data about the difference in the efficacy of treatment of chlamydiasis, mycoplasmosis, HSV and HPV by peroral liposomal IFN- α and IFN- α solution for intramuscular injections. But peroral liposomal IFN- α has better tolerance and has fewer side effects. Thereby, treatment with lipoferon could be included to the complex etiopathogenic treatment of patients with urogenital infection. □

Конференция Американской академии дерматологии (16—20 марта 2012 года, Сан-Диего, США)



В Сан-Диего (Калифорния, США) 16—20 марта 2012 года состоялась ежегодная конференция Американской академии дерматологии. В конференции приняли участие более 16 тысяч дерматологов со всего мира, было представлено около 400 научных секций.

На конференции была представлена работа лауреата Нобелевской премии 2009 года Elizabeth Blackburn о влиянии фермента теломеразы на старение и течение различных заболеваний, в том числе на рак. Теломераза — фермент, добавляющий особые повторяющиеся последовательности ДНК (ТТАГГГ у позвоночных) к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер, которые располагаются на концах хромосом в эукариотических клетках. Теломеры содержат уплотненную ДНК и стабилизируют хромосомы. При каждом делении клетки теломерные участки укорачиваются. Как известно, процессы, происходящие в клетке, могут оказывать влияние на весь организм. Длина теломер и их активность связана с риском возникновения различных заболеваний, например, рака. Также теломераза играет роль в процессе старения — старение зависит от длины теломер. При каждом делении теломеры укорачиваются на определенную длину. Укорочение теломер может быть связано и с хроническим стрессом организма. Стресс, в свою очередь, связан с высоким риском сердечных болезней. Также теломеры укорачиваются при

разной патологии костного мозга. Новый анализ позволит заметить, что теломеры человека уменьшаются, и можно будет вовремя проверить основные факторы риска при сердечных и онкологических болезнях. Человек может самостоятельно влиять на длину своих теломер. Укорочение теломер замедляется, если снизить количество стрессов, заниматься спортом и сбалансированно питаться. К укорочению теломер также может привести курение.

На секции «Меланома и витамин D» была представлена информация о том, что для предотвращения меланомы необходимо остерегаться солнечных лучей, но также важно избегать дефицита витамина D. У больных с повышенным его содержанием поражения кожи менее значительны, а риск рецидива рака снижен. Тогда как при невысоком уровне витамина D меланома распространяется быстрее и представляет большую опасность.

На курсе по иммунологии кожи рассматривалась функция различных цитокинов, а также синдромы, связанные с иммунологической дисфункцией и проявляющиеся различными кожными проблемами. Синдром Джобса (Job's syndrome), или гипериммуноглобулин-Е-синдром, характеризуется частой стафилококковой инфекцией, экземоподобной сыпью, хроническим кандидозом, частой легочной инфекцией, высокой концентрацией IGE. Заболевание является наследственным. Наследование в зависимости от формы заболевания бывает аутосомно-доминантным или рецессивным. При этом заболевании также возможны различные костные проблемы — частые переломы, сколиоз.

ПРЕХ-синдром (иммунодисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-связанный синдром) — редкое заболевание, связанное с дисфункцией транскрипционного активатора FoxP3. Заболевание проявляется псориаз- или экземоподобными высыпаниями, атопией с пищевой аллергией, дистрофией ногтей, аутоиммунной эндокринопатией, алопецией, буллезным пемфигоидом, диареей.

Подготовила Е.В. Коляденко
Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца

За матеріалами зарубіжних наукових видань

Участь рецепторів меланокортину-1 у гіперпігментації автотрансплантатів шкіри людини

Chun-Yu XUE, Hai-Ying DAI, Li LI, Xin XING // The Journal of Dermatology (Japanese Dermatological Association).— 2012 (Aug.).— Vol. 39, iss. 8.— P. 705—710.

Гіперпігментація часто зустрічається в людських автотрансплантатах шкіри і призводить до неадекватного зовнішнього вигляду. Дослідження спрямоване на з'ясування ролі рецепторів меланокортину-1 у процесі гіперпігментації автотрансплантата шкіри шляхом аналізу їх експресії. Дані було співвіднесено з кількістю меланіну в автотрансплантованій та нормальній шкірі. Для визначення експресії та поширення рецепторів меланокортину-1 виконано імуногістохімічне дослідження, вестерн-блот і кількісну в реальному часі полімеразну ланцюгову реакцію. Для виявлення меланіну всіх типів зразків шкіри використано метод плям Fontana—Masson. Рівень експресії рецепторів меланокортину-1 в автотрансплантатах був значно ви-

щим, ніж у зразках нормальної шкіри, і тонші, зрізані по товщині автотрансплантати шкіри мали більшу експресію рецепторів меланокортину-1, ніж товщі трансплантати. Кількість меланіну в автотрансплантатах шкіри була значно більшою порівняно з нормальною шкірою. Експресія рецепторів меланокортину-1 корелює з кількістю меланіну в епідермісі автотрансплантата. Ці результати свідчать про значне посилення меланогенезу в автотрансплантатах шкіри завдяки рецепторам меланокортину-1 і дають підстави припустити, що надлишкова експресія цих рецепторів може відігравати важливу роль у процесі гіперпігментації автотрансплантатів шкіри. Дослідження продемонструвало новий механізм гіперпігментації шкіри в автотрансплантатах.

Ефективність мезотерапії в омолодженні обличчя: гістологічна та імуногістохімічна оцінки

Moetaz El-Domyati, Tarek S. El-Ammawi, Osama Moawad, Hasan El-Fakahany, Walid Medhat, My G. Mahoney, Jouni Uitto // International Journal of Dermatology.— 2012 (Aug.).— Vol. 51, iss. 8.— P. 913—919.

Мезотерапія, широко відома як «біоомолодження», або «біоревіталізація», — це метод, який використовують для омолодження шкіри за допомогою трансдермальних ін'єкцій розчину мультивітамінів і натуральних екстрактів рослин, які зменшують ознаки старіння шкіри.

Проспективне дослідження виконано з метою оцінити клінічний ефект мезотерапії на періорбітальні зморшки та кількісні гістологічні зміни у шкірі, які відбуваються у відповідь на це лікування. Для цього шістьом добровольцям з типами шкіри III або IV за Фіцпатріком і зморшками класу I—III за Глогау було призначено тримісячний курс мезотерапії в періодичній ділянці (шість курсів з двотижневими інтервалами). Стандартні фотографії та біоптати шкіри отримано із зони об-

роблення в початковому стані, в кінці лікування і через три місяці після закінчення курсу терапії. Кількісно оцінено колаген типів I, III і VII, заново синтезований колаген, загальний еластин і тропоеластин з використанням комп'ютеризованого морфометричного аналізу. Клінічне обстеження добровольців на початку дослідження, в кінці лікування і через три місяці після закінчення курсу терапії не виявило істотних відмінностей. Гістологічний та імуногістохімічний аналіз вказаних маркерів не показали статистично значущих змін ($p > 0,05$) після мезотерапевтичних ін'єкцій. На підставі цього автори роблять висновок, що використання мезотерапії для омолодження шкіри не призводить до статистично значущих гістологічних змін або клінічного поліпшення.

Трансплантація меланоцитів у порівнянні з дермабразією і трансплантацією шкіри при малопрогресивному вітиліго і стабільних формах лейкодерми

Nagat Sobhy, Adel El-Beheiry, Mahmoud El-Ramly, Osama Sorour, Hussein Saber, Layla Younis // Egyptian Dermatology Online Journal.— 2012 (June).— Vol. 8 (1).— P. 3.

У дослідженні 10 пацієнтам було виконано дермабразію і трансплантацію тонкого зрізу шкіри, 10 — аутологічну ін'єкцію суспензії некультивованих меланоцитів, 10 — аутологічну аплікацію на дермабразовану депігментовану шкіру. Перша група: в 40 % пацієнтів досягнуто добрих результатів, у 20 % — відмінних, у 20 % — задовільних, у 20 % — недостатніх. Друга і третя групи: в кожній 7 із 10 (70 %) пацієнтів мали відмінні результати, 3 — недостатні. Автори дійшли висновку, що хірургічне лікування вітиліго показане пацієнтам, які трива-

лий час використовували медикаментозну терапію без будь-якої користі і в яких захворювання є стабільним та охоплює менше ніж 20 % поверхні тіла. Водночас цей метод непридатний для дуже рухомих ділянок та обличчя. Ін'єкційна трансплантація суспензії некультивованих меланоцитів може бути використана для лікування великих площ у разі попереднього неуспішного медикаментозного лікування, а також в інших складновиліковних випадках. У випадках хірургічного лікування потрібно також остерігатися феномену Кебнера.

«Євромеланома»: дерматологічна європейська кампанія проти немеланомного раку шкіри і шкірної меланоми. Минуле, сьогодення й майбутнє

A.J. Stratigos, A.M. Forsea, R.J.T. van der Leest, E. de Vries, E. Nagore, J.-L. Bulliard, M. Trakatelli, J. Paoli, K. Peris, J. Hercogova, M. Bylaite, T. Maselis, O. Correia, V. del Marmol // British Journal of Dermatology.— Special Issue: Prevention initiative for dermatological malignancies: where do we stand? — 2012 (Aug.).— Vol. 167, iss. suppl. s2.— P. 99—104.

«Євромеланома» є дерматологічною програмою профілактики раку шкіри, що полягає у проведенні щорічного скринінгу та просвітницької кампанії більше ніж у 20 європейських країнах. Протягом своєї 10-річної історії «Євромеланома» охопила понад 260 тисяч людей по всій Європі, допомогла виявити значну кількість випадків шкірної меланоми і немеланомного раку шкіри, а також осіб з високим ризиком для подальшого спостереження і підвищення обізнаності про підозрювані особливості меланоми та небезпечні наслідки ультрафіолетового опромінення. Після десятиліття щорічних кампаній (2000—2010) у переважній більшості країн зроблено спробу оцінити реальний вплив програми в питаннях профілактики та освітніх зусиль з боротьби із раком шкіри в Європі. Національних координаторів кампанії було запрошено взяти участь в опитуванні щодо оцінювання впливу кампанії на громадську думку та медичних підходів до цієї хвороби, а також національних дій

з профілактики раку шкіри. Було зібрано відповіді представників від 21 із 27 країн, які повідомили про майже 260 тисяч випадків скринінгу від початку кампанії. Найпоширеніші проблеми — труднощі в залученні до скринінгу груп високого ризику та підтриманні постійного інтересу дерматологів протягом багатьох років в участі у кампанії. Однак респонденти висловили узгоджену думку щодо успішності кампанії «Євромеланома» в підвищенні рівня поінформованості населення про ризик розвитку раку шкіри та його профілактику, у зміцненні ролі лікарів-дерматологів у лікуванні раку шкіри та стимулюванні широкого залучення засобів масової інформації з просвітньою і профілактичною метою. Загалом «Євромеланома» значним чином вплинула на профілактику та ранню діагностику меланоми в країнах-учасницях та, незважаючи на чимало проблем, позитивно вплинула на ставлення до свого здоров'я шляхом превентивних заходів з боротьби із раком шкіри.

Підготував В.В. Короленко
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця



Е.В. Коляденко

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Владимир Ипполитович Терebinский. Жизнь в эмиграции

28 апреля 1917 года Владимир Ипполитович Терebinский был избран на должность заведующего кафедрой накожных и сифилитических болезней в Киеве. За время своей деятельности в Киеве он активно работал над улучшением дерматологической и венерологической службы, а также усовершенствованием преподавания накожных и сифилитических болезней на медицинском факультете Университета Св. Владимира. Владимир Ипполитович заведовал кафедрой в тяжелое для страны время. В Киеве каждый год менялась власть. В 1920 году, когда белая армия начала отступать, Владимир Ипполитович с женой Зинаидой и сыном Сергеем эмигрировал в Югославию и обосновался в Белграде, где был консультантом в военном госпитале. В.И. Терebinский был избран председателем правления колонии русских беженцев. Он активно боролся за права русских беженцев в эмиграции, добивался возможности их свободного передвижения по стране и за ее пределами. Сохранилось письмо В.И. Терebinского В.Н. Штрэндману. Василий Николаевич Штрэндман с 1914 г. служил в русском посольстве в Сербии, к началу Второй мировой войны — советник посольства. После революции занял должность российского посланника. До 1936 г., пока Югославия не признавала СССР, числился в дипломатическом корпусе. Письмо Терebinского Штрэндману публикуется впервые:

Белград, 6 ноября 1925 г.

*Председатель правления
Колонии русских беженцев*

*Его Превосходительству В.Н. Штрэндману
Милостивый Государь Василий Николаевич.*

Вследствие письма Вашего от 2-го сего ноября за № 1394 имею честь уведомить Ваше Пре-

восходительство, что Правление Белградской колонии, ознакомившись с препровожденными Вами сведениями, признало необходимым просить Вас настаивать от имени русской эмиграции в Королевстве Сербов, Хорватов, Словенцев на том,

1) чтобы русские беженцы могли свободно переезжать из одной страны в другую с нансеновскими паспортами и чтобы оговорка об отсутствии права на обратный въезд в страну, в которой был выдан паспорт, была бы во всяком случае исключена;

2) чтобы паспорта эти были или вовсе освобождены от всяких сборов, или же, в крайнем случае, обложены необременительным для беженцев сбором;

3) чтобы выдача нансеновских паспортов была предоставлена Королевским властям, выдающим паспорта местному населению. К привлечению к выдаче паспортов в Королевстве СХС органов Международного Бюро Труда Правление Колонии относится отрицательно;

4) чтобы нансеновские паспорта выдавались на срок, принятый в стране, где беженцы проживают, и, во всяком случае, не мене года;

5) чтобы различные формальности при выдаче таких паспортов были возможно уменьшены. Благонадежность лиц, коим паспорта выдаются, должна свидетельствоваться правлениями русских колоний, как органами, ближе всего стоящими и, следовательно, знающими русское беженство;

6) чтобы требование выборки нансеновских паспортов было обязательно лишь для лиц, переезжающих из одной страны в другую; в пределах же Королевства необходимо сохранить прежний порядок выдачи «дозволов» — разрешений на проживание в Королевстве;

7) нансеновский паспорт ни в коем случае не может служить доказательством утраты прав подданства СССР, ибо русские подданные, выехавшие из России по причине нежелания признать власть узурпаторов и палачей русского народа, никогда в советском гражданстве не состояли. Нансеновский паспорт может служить лишь доказательством, что владелец его — не большевик и не желает иметь ничего общего с правительством СССР.

(ГА РФ. Ф. 5942. Оп. 5. Д. 15. Л. 1.)

В 1926 году в Белграде вышла книга В.И. Терebinского «Сифилис и борьба с ним», в которой он высказывает свое мнение о том, что у Ленина сифилис мозга: *Если Господь пошлет нам возвратиться на родные наши пепелища, нам предстоит долгий и тяжелый труд восстановления всего разрушенного, ликвидации того наследства, которое нам достанется от происходящего сейчас безумия, рожденного в значительной степени безумием пораженного сифилисом мозга.*

...Неизвестно также, могло ли получить столь широкое и быстрое распространение учение Ленина-Ульянова — «ленинизм» с его планетарным геростратовским размахом, если бы его мозг не был основательно поражен сифилисом...

Книга была закончена словами: *Разве мыслим санитарный контроль над распространением заразы, если вчерашние проститутки и преступники стали сегодня правящим классом? О какой моральной профилактике может быть речь в стране, где нарочно упорно работают над ослаблением и даже уничтожением нравственных импульсов у мужчин, женщин и детей при помощи всяких М-те Колонтай, комсомола и прочей мерзости?*

В.И. Терebinский был одним из немногих, кто в то время не побоялся опубликовать то, что действительно думает о советской власти. Он был избран членом правления русских ученых в Королевстве сербов, хорватов и словенцев. Его пригласили в Загреб возглавить кафедру, но он отказался от предложения и в 1927 году переехал в Париж. В одном из своих писем бывшему профессору и ректору Императорского новороссийского университета в Одессе Д.П. Кишеневскому, который в то время находился в Праге, В.И. Терebinский писал:

Я очень доволен тем, что живу в Париже и имею возможность работать научно. Впрочем, работа главным образом литературная и пока для себя. Я собираю литературу по специальности... В моем карточном каталоге по сифилису уже перевалено за 1000 №№. Если приведет Господь вернуться назад, вернусь не с пустыми руками. Уже сейчас у меня 10 больших тетрадей с систематизированным материалом...

Живем мы здесь поменьше. Тянем жизнь воспоминаниями о прошлом, надеждами на будущее. Осточертело быть гостями, да ничего не поделаешь... Поздравляю Вас и глубокопочтительную супругу Вашу с наступающими праздниками Рождества Христова и Нового года, дай Бог, чтобы это был последний год пребывания на чужой земле.

В Париже Владимир Ипполитович выступал с публичными лекциями, в том числе в 1927 году в Русской монархической партии («О наследственности»), был активным членом Общества бывших воспитанников Императорской военно-медицинской академии, а в 1949-м был избран товарищем председателем Общества. Также В.И. Терebinский состоял в Обществе русских врачей имени А. Мечникова. В 1934 году на совместном заседании Общества и Русской академической группы в Париже он выступил с докладом в память о профессоре В.Н. Сиротинине. В 1935 году принимал участие в торжествах по случаю 100-летия Киевского университета, организованных Русской академической группой в Париже, Союзом русских адвокатов и другими организациями. Известно также, что Владимир Ипполитович опубликовал во Франции 45 научных работ.

В Париже В.И. Терebinский жил по адресу 3, Rue Bazin, что относится к 16-му округу города.

16-й округ Парижа всегда был самым дорогим. В этом районе селились богатые аристократы. В этом районе в XIX веке проживал французский писатель Оноре де Бальзак. Сегодня в 16-м округе Парижа находятся посольства 60 стран мира. Известно также, что Владимир Ипполитович был профессором университета в Париже, его жена не работала, а сын был уличным продавцом.



Дом в Париже, в котором жил В.И. Терebinский



Данные на 1946 год. Жильцы дома № 3 по улице Rene Bazin с указанием профессии. Под № 89 семья Теребинских (публикуется впервые)

26 января 1950 года у Владимира Ипполитовича случился инсульт и он был доставлен в 5-е медицинское отделение госпиталя Бужон (Beaumont) городка Clichy в предместье Парижа. А 10 марта 1950 года в 13.10 была констатирована его смерть.

Мэрия Клиши — десятого марта тысяча девятьсот пятидесятого года, в тринадцать часов десять минут, по адресу улица Бужон скончался Владимир Теребинский, бывший профессор университета, семидесяти одного года, который проживал 3 Rene' Bazin; родился в Симферополе (Россия) 26 сентября тысяча восемьсот семьдесят восьмого года, сын Ипполита Теребинского и Марии Микаиловой. Муж Зинаиды Бурлак. Составлено одиннадцатого марта тысяча девятьсот пятидесятого года, в десять часов, по декларации Жан Жасс Jean Jesse, тридцати одного года, проживающего и работающего по адресу: улица Бужон. Заверено, подписано Нами, Ненри Шатрион. Помощник мэра Клиши (согласно под-*

N°	Nom	Profession	Date	Autres
84	Albani	Ingénieur	24/02/46	...
85
86
87
88
89
90
91
92
93

Запись о смерти Теребинского в госпитальном журнале (публикуется впервые)

MARIUS DE CLICHY (Seine) - Le dix mars mil neuf cent cinquante, treize heures dix, est décédé, rue Beaumont, Vladimir TEREBINSKY - né le six août mil neuf cent dix-huit à Simferopol - domicilié à Paris, 3 rue René Bazin, et à l'hôpital (Beaumont) le vingt-six décembre mil huit cent quarante-dix-huit, fils de Hippolyte TEREBINSKY et de Marie MIKAÏLOFF, époux décédés, époux de Zinaïde BURLAG. Déclaré le onze mars mil neuf cent cinquante, dix heures, par la déclaration de Jean JESSE, ingénieur aux, employé, domicilié à Clichy, rue Beaumont, qui, lecture faite, a signé avec nous, Henri CHAMPION Adjoint au Maire de Clichy (Suivent les signatures) Francis le vingt-six avril mil neuf cent cinquante, quatre heures, par nous, Pierre VIGEN, Adjoint au Maire du 16^e Arrondissement de Paris, Directeur de la Légion d'Honneur, Croix de Guerre ./..

Свидетельство о смерти Владимира Ипполитовича Теребинского (публикуется впервые)

тисям). Внесено в реестр двадцать шестого апреля тысяча девятьсот пятидесятого года в четырнадцать часов Нами Пьером Волсаном. Внесено в реестр мэрии 16 округа Парижа.

Несмотря на довольно состоятельную (согласно архивным документам) жизнь во Франции, Владимир Ипполитович Теребинский до конца своих дней оставался русским подданным. В отличие от многих других эмигрантов он так и не поменял свое гражданство на французское.

Владимир Ипполитович Теребинский похоронен на русском кладбище сен Женевьев де Буа в предместье Парижа.

К.В. Коляденко

Володимир Іполитович Теребинський. Життя в еміграції

У статті уперше публікуються дані про життя в еміграції В.І. Теребинського.

E.V. Kolyadenko

Vladimir Ippolitovich Terebinsky. Life in emigration

Data about life of prof.Vladimir Terebinsky in emigration is presented in the article.

*Здесь, вероятнее всего, речь идет о враче, который засвидетельствовал смерть Владимира Ипполитовича.

Національний герой Перу

До 155-річчя від дня народження Даніеля Альсідеса Карріона Гарсія



Даніель Альсідес Карріон Гарсія – так звали студента-медика з Перу, що пожертвував своїм життям заради вивчення розвитку тяжкої шкірної інфекції бартофельозу. Пізніше цю недугу назвуть на його честь хворобою Карріона. В перуанській медицині він по праву посідає місце справжнього подвижника науки.

Даніель народився 13 серпня 1857 року в місті Серро-Де-Паско. Після розлучення батьків він у 8 років потрапив до міста Тарма під опіку материних родичів. Згодом у 14 років переїхав до Ліми, де навчався в коледжі Гуадалупе. Це був коледж для дітей еліти, і Даніелеві, що мав індіанські риси зовнішності, не завжди було легко серед однокласників. У 1878 році, закінчивши коледж переважно з відмінними оцінками, юнак вступає на медичний факультет Університету Сан-Маркос, де невдовзі захоплюється наукою.

Увагу Даніеля Карріона привернули два характерних захворювання центральної долини Перу. Перше – перуанська бородавка – характеризувалося появою поліморфних червоно-пурпурових жорстких папул та вузлів. Друге – лихоманка Ла Оройя (назва походить від місцевості, де вперше описано) – супроводжувалося лихоманкою, генералізованими васкулітами, ендокардитом та прогресуючою анемією. Летальність

сягала 100 %. Вважали, що ці захворювання різної етіології. Карріон висловив припущення, що це дві форми однієї хвороби, збудника якої переносять особливі москїти.

Щоб з'ясувати питання, Карріон 27 серпня 1885 року з допомогою доктора Еварісто Чавеса зробив собі ін'єкцію крові пацієнтки Кармен Паредес, яку лікували від перуанської бородавки в лікарні «Мерседес дель Дос де Майо» в Лімі. Через двадцять днів у нього з'явилися перші симптоми лихоманки Оройя. Невдовзі страшна здогадка підтвердилася. Карріон сам писав власну історію хвороби до 26 вересня, аж поки знеміг від лихоманки і анемії та почав марити. Важливі клінічні записи на прохання Карріона продовжили його товариші.

Даніеля Альсідеса Карріона в стані агонії 4 жовтня було переведено до клініки «Мезон де Санте». А наступного дня, 5 жовтня, проживши сорок днів після зараження, він помер. Останні слова Карріона: «C'est fini» («Це кінець»). Перед цим він висловив побажання, щоб дослідження його стану для кращого розуміння хвороби тривали і далі: «Я ще не помер, друже мій, тепер ваша черга завершити розпочату роботу».

Пам'ять про Даніеля Альсідеса Карріона вдячно увічнив перуанський народ: його ім'ям названо місто Даніель Альсідес Карріон у провінції Паско, Національний університет у рідному місті вченого Серро-Де-Паско, медичний факультет університету в місті Іка, Інститут здоров'я в місті Кальяно, футбольний стадіон у Серро-Де-Паско, багато шкіл. День смерті Карріона, 5 жовтня, щороку відзначають як День перуанської медицини. А 7 жовтня 1991 року постановою Ради Міністрів Республіки Перу № 25342 Даніеля Альсідеса Карріона оголошено національним героєм Перу.

Збудника хвороби Карріона ще у 1905 році відкрив перуанський мікробіолог Альберто Бартон (на його честь бактерію було названо бартофельозом), але лише з розвитком ери антибіотиків навчилися ефективно боротися з цією недугою. Застосування препаратів хлорамфеніколу, тетрациклінів, сучасних фторхінолонів дає можливість знизити летальність при лихоманці Оройя до 15–20 % (найвища у віддалених районах) та виліковувати практично всіх пацієнтів з перуанською бородавкою.

Підготував В.В. Короленко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ ДЕРМАТОЛОГІЇ, ВЕНЕРОЛОГІЇ, КОСМЕТОЛОГІЇ»

Статті публікуються українською або російською мовою.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців); ключові слова — від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті;

- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально, якщо, на думку редколегії, вона становить особливий інтерес для читачів;

- таблиці, малюнки, графіки, фотографії з додаванням електронних копій (див. нижче);

- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 50, при цьому 50% з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);

- резюме (якщо стаття написана українською мовою, то резюме має бути російською та англійською мовами, переклад має бути якісний і точний) повинно містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, текст обсягом не більшим ніж 0,5 сторінки;

- поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;

- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами;

- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см.

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 12 пунктів, без табуляторів і переносів. Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм. У тексті та заголовках не має бути слів, набраних великими літерами.

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери. У разі потреби навести торгову назву — подавати її з великої літери та в лапках.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ будують у форматах Excel або Graph і вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книги, місце видання, рік, кількість сторінок (наприклад: 6. Дегтярєва І.І. Панкреатит. — К.: Здоров'я, 1992. — 168 с.); для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю (наприклад: 8. Васильєва Н.В. Стан оксидантної та захисної глутатионової систем крові хворих в різні періоди мозкового інсульту // Букв. мед. вісник. — 1998. — Т. 2, № 2. — С. 80–84. Для іноземних видань: 7. Eastell R., Boyle I., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group // Quarterly J. Med. — 1998. — Vol. 91, N 2. — P. 71–92.).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

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

E-mail: vitapol@i.com.ua

ПЕРЕДПЛАТА

Шановні читачі!

Передплату на «Український журнал дерматології, венерології, косметології» можна здійснити в усіх поштових відділеннях України.

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС — 23965