

ISSN 1727-5741

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація лікарів-
дерматовенерологів і косметологів

№ 1 (48)
2013

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» // 2013 р.



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



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

Ukrainian Journal of Der-
matology, Venerology,
Cosmetology

Scientific and practical journal

WWW.UJDVC.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 № 4 від 15.02.2013 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 21.02.2013 р.

Замовлення № 0113Д

Ум. друк. арк. 18,36

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, 306-69-13

E-mail: vitalpol@i.com.ua

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Айзятулов Р. Ф. (Донецьк)
Андрашко Ю. В. (Ужгород)
Афоніна Г. Б. (США)
Бочаров В. А. (Запоріжжя)
Волощенко І. І. (Київ)
Галнікіна С. О. (Тернопіль)
Глінський Вєслав (Польща)
Грандо Сергій (США)
Гребенніков В. А. (Росія)
Гуркевич Ганна (Польща)
Дащук А. М. (Харків)
Дудченко М. О. (Полтава)
Дюдюн А. Д. (Дніпропетровськ)
Зайченко О. І. (Львів)
Каденко О. А. (Хмельницький)
Калюжна Л. Д. (Київ)
Кац Стефан (США)
Клименко М. Н. (Київ)
Кравченко В. Г. (Полтава)
Кубанова Г. О. (Росія)
Лабінський Р. В. (Львів)
Лебедюк М. М. (Одеса)

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

Відповідальний секретар

Пуришкіна О. Д.

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

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

- 7 Пам'яті Володимира Григоровича Коляденка

ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

- 9 Проблеми державного управління дерматовенерологічною службою у процесі реформування вітчизняної системи охорони здоров'я
В.В. Короленко, В.І. Степаненко, О.І. Хара, Р.М. Ісаєнко, О.І. Ременник, Т.П. Авраменко, К.І. Петрова, О.П. Волосовець, В.В. Лазоришинець
- 25 Епідеміологічні аспекти іхітіозу в популяції Вінницької області
С.В. Дмитренко
- 28 Характеристика генотипов вірусу папіломи человека при смешанных урогенитальных инфекциях у женщин
Е.П. Шевченко

НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 33 Роль стрес-системи у розвитку артропатичного псоріазу
О.О. Сизон, В.І. Степаненко
- 44 Роль уроканінової кислоти в патогенезі псоріазу
О.В. Рай
- 50 Анализ некоторых личностных характеристик у больных псориазом
Д.В. Прохоров, Л.Н. Гуменюк, Н.С. Ольшевская, В.Н. Смолиенко
- 53 Стан та корекція біохімічних показників у хворих з неуточною інфекцією підшкірної клітковини — бактеріальним целюлітом
Ж.В. Корольова
- 58 Клинико-иммунологические аспекты эпидемического типа саркомы Капоши
Х.Р. Халидова, Г.А. Исмаилова, Ш.И. Ибрагимов
- 63 Етіопатогенетичне обґрунтування використання системних антимікотиків у комплексному лікуванні при деяких сечостатевих інфекціях у жінок
О.Ю. Туркевич

ОГЛЯДИ

- 68 Иммунопатогенез ВИЧ-ассоциированных дерматозов α -герпесвирусной этиологии
А.А. Недужко
- 77 Этиопатогенетические особенности микробной экземы в сочетании с варикозной болезнью
В.Н. Смолиенко
- 81 Атопічний дерматит: акцент на безпечності лікування
Б.Г. Коган

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

- 90 Выбор тактики терапии аллергического контактного дерматита на лице
И.М. Корсунская, З.А. Невозинская, С.Д. Гусева, М.Т. Миннибаев, И.Г. Диковицкая
- 94 Профилактика бактериальных осложнений при atopическом дерматите с использованием средств на основе термальной воды, меди и цинка
Л.А. Болотная

ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ

- 102 Оценка технологий раздельного комбинированного применения топических глюкокортикостероидов и топических антимикробных средств для терапии вторично инфицированных стероидчувствительных дерматозов
А.В. Горбенко, Ю.В. Андрашко
- 113 Место системных ретиноидов в лечении розацеа
Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова, И.А. Олейник
- 118 Опыт проактивной терапии больных атопическим дерматитом
Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Чернопол
- 123 Застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот у клінічній дерматології
Т.О. Литинська
- 129 Нові аспекти в розумінні перебігу герпетичних захворювань шкіри та ефективна топічна терапія
Ю.В. Андрашко, Т.І. Чечерська, Г.М. Коваль
- 137 Новые европейские подходы в терапии резистентных форм аллергодерматозов
Б.Г. Коган, Е.А. Верба
- 144 Рациональная терапия вульвовагинитов смешанной этиологии и профилактика рецидивов
В.Н. Серов, С.А. Шаповаленко
- 151 Сравнимые эффективность и безопасность различных топических препаратов тербинафина в лечении грибковых заболеваний стоп независимо от режима терапии
Результаты метаанализа
H.Chr. Korting, P. Kiencke, S. Nelles, R. Rychlik

НАУКОВА ПЕРІОДИКА

- 157 За матеріалами зарубіжних наукових видань
Підготували В.В. Короленко, К.В. Коляденко

З ІСТОРІЇ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ

- 163 Кожные и венерические болезни в Российской империи (по произведениям известных писателей)
Е.В. Коляденко

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

- 165 VI съезд дерматовенерологов и косметологов Узбекистана (23—24 ноября 2012 года, Ташкент)
Подготовил А.Б. Рахматов

ЮВІЛЕЇ

- 168 До 70-річчя Миколи Олексійовича Дудченка
- 170 До 60-річчя Володимира Івановича Каменєва
- 171 ДО УВАГИ ПЕРЕДПЛАТНИКІВ
- 172 ДО УВАГИ АВТОРІВ



Пам'яті ВОЛОДИМИРА ГРИГОРОВИЧА КОЛЯДЕНКА

17 січня 2013 року на 78-му році життя після тяжкої хвороби помер доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАПН України, заслужений працівник вищої школи України, професор кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Володимир Григорович Коляденко.

Володимир Григорович пройшов славний життєвий шлях. У 1963 році з відзнакою закінчив Київський медичний інститут імені О.О. Богомольця та був занесений до Золотої книги пошани інституту.

Із 1963 до 1966 р. — аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб. У 1966 р. захистив кандидатську, а у 1973 р. — докторську дисертацію.

У 1973—1977 рр. В.Г. Коляденко очолював деканат з навчання іноземних студентів, а з 1977 до 2009 р. був беззмінним проректором з наукової роботи. Із 1974 до 2009 р. був завідувачем кафедри дерматології та венерології. Із 2009 року продовжував плідно працювати на посаді професора цієї кафедри.

Протягом двох останніх десятиліть професор В.Г. Коляденко очолював спеціалізовану вчену раду із захисту кандидатських та докторських дисертацій зі спеціальностей «Шкірні та венеричні хвороби» та «Імунологія та алергологія». У 1985—2001 рр. входив до складу Президії Вченої ради МОЗ України, був членом експертної ради ВАК СРСР. Володимир Григорович був співзасновником та першим Президентом (2000 — 2010) Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, а з 2010 р. й до останніх днів життя — її Почесним Президентом. Протягом дванадцяти років очолював редакцію «Українського журналу дерматології, венерології, косметології».

Професор В.Г. Коляденко — автор понад 500 наукових праць, серед яких 28 монографій, підручників та навчальних посібників, а також 82 винаходів, з яких 5 було запатентовано в зарубіжних кра-

їнах. Він створив власну школу лікарів-дерматовенерологів, підготував понад 40 кандидатів та докторів медичних наук.

За заслуги в підготовці науково-медичних кадрів нагороджений орденами «Дружби народів» (1980), «За заслуги III ступеня», медалями, Почесними грамотами Верховної Ради України, Міністерства охорони здоров'я України. Добродійну діяльність Володимира Григоровича Коляденка відзначила нагородами Українська православна церква: орденами Святого Володимира III ступеня та Преподобного Агапіта Печерського II ступеня, нагороджений почесною відзнакою УАЛДВК «Честь і пошана від Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів.

Висока культура, ерудиція, коректність, доброзичливість, відкритість, які завжди були притаманні Володимирові Григоровичу, зумовили глибоку повагу й любов до нього колег, численних учнів і студентів. Світла пам'ять про професора В.Г. Коляденка назавжди залишиться в серцях усіх тих, хто його знав.

*Вчена рада, ректорат, професорсько-викладацький склад
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, президія УАЛДВК,
редакційна колегія «Українського журналу дерматології, венерології та косметології»*

В.В. Короленко¹, В.І. Степаненко², О.І. Хара³,
Р.М. Ісаєнко¹, О.І. Ременник¹, Т.П. Авраменко⁴,
К.І. Петрова⁵, О.П. Волосовець⁵,
В.В. Лазоришинець⁶

¹ Департамент охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації

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

³ Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер

⁴ Національна академія державного управління при Президентові України, Київ

⁵ Міністерство охорони здоров'я України, Київ

⁶ Національна академія медичних наук України, Київ

Проблеми державного управління дерматовенерологічною службою у процесі реформування вітчизняної системи охорони здоров'я

Ключові слова

Державне управління, охорона здоров'я, реформа, дерматовенерологічна служба.

Система охорони здоров'я відіграє особливу роль у забезпеченні належного рівня життя. Здоров'я людини визнається у світі настільки важливим, що цей показник є першою складовою індексу людського розвитку — універсального визначника рівня суспільного розвитку тієї чи іншої країни. Система охорони здоров'я громадян, її модернізація та оптимізація — одні з найважливіших функцій сучасної української держави. Головною метою реформ у сфері охорони здоров'я України відповідно до Програми економічних реформ на 2010—2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава» є поліпшення здоров'я населення, забезпечення рівного й справедливого доступу усіх громадян до медичних послуг належної якості [6].

Важливе місце у процесі реформування системи охорони здоров'я належить оптимізації структури та функцій дерматовенерологічної служби. Відповідно до Закону України від 7 липня 2011 року № 3611-VI «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо удосконалення надання медичної допомоги» дерматологічна та венерологічна допо-

мога може надаватися на рівнях первинної (лікарі загальної практики — сімейної медицини), вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (лікарі-дерматовенерологи та лікарі-дерматовенерологи дитячі). Враховуючи, що Програмою економічних реформ на 2010—2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава» передбачено перерозподіл фінансування на користь первинної медичної допомоги й профілактичної медицини, потрібно створити у процесі реформування таку структуру дерматовенерологічної служби, яка забезпечувала б оптимальне надання медичної допомоги населенню за профілем, а також, що надзвичайно важливо, запобігання дії загроз національній безпеці України, визначених пунктом 3.2.5 нової редакції Стратегії національної безпеки України (Указ Президента України від 8 червня 2012 року № 389/2012): «поширення соціальних хвороб, зокрема наркоманії, алкоголізму, туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, епідемій, небезпечних інфекційних захворювань» [9]. Нагадаємо, що Законом України від 19 листопада 1992 року № 2801-XII (зі змінами) «Основи законодавства

Таблиця 1. **Забезпеченість охорони здоров'я медичними кадрами (система МОЗ України)**

Показник	Рік			±
	2001	2008	2011	
Штатні посади, абс.	240 078	244 192,25	243 162,5	+ 3084
Забезпеченість штатними посадами на 10 тис. населення	48,96	53,13	53,5	+ 4,54%
Кількість лікарів — фізичних осіб	198 501	196 198	196 085	– 2416
Забезпеченість лікарями на 10 тис. населення	40,48	42,69	43,14	+2,66%
Кількість лікарів у закладах охорони здоров'я, які займаються медичною практикою	130 003	123 128	123 283	– 6720
Забезпеченість лікарями-практиками на 10 тис. населення	26,9	26,8	27,1	+ 0,02
Розрив між штатними посадами і лікарями — фізичними особами, абс.	41 577,0	47 994,25	47 077,5	– 5500,5
Розрив між штатними і зайнятими посадами, абс.	13 914,65	17 778,25	22 754,5	– 8839,5
Коефіцієнт сумісництва	1,14	1,15	1,12	– 0,02
Особи пенсійного віку, %	18,83	22,9	25,15	+ 6,32
Співвідношення між кількістю лікарів та молодших медичних спеціалістів з медичною освітою	2,4	1,96	2,03	– 0,37

України про охорону здоров'я» до соціально небезпечних захворювань віднесено туберкульоз, психічні, венеричні захворювання, СНІД, лепру (хвороба Хансена), хронічний алкоголізм, наркоманію, а Закон України від 6 квітня 2000 року № 1645-III «Про захист населення від інфекційних хвороб» соціально небезпечними інфекційними хворобами визначив туберкульоз, інфекційні хвороби, що передаються статевим шляхом, СНІД, лепру, тобто більшість нозологічних одиниць із цього переліку належить до компетенції дерматовенерологічної служби.

Мета роботи — розглянути проблему управління кадровими ресурсами дерматовенерологічної служби в умовах реформування сфери охорони здоров'я України з урахуванням реальної можливості розмежування надання дерматовенерологічної допомоги між постачальниками первинного рівня медичної допомоги (лікарями загальної практики — сімейної медицини) та постачальниками вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (лікарями-дерматовенерологами та лікарями-дерматовенерологами дитячими), також координування взаємодії між цими рівнями.

У дослідженні застосовано такі методи: абстрактно-логічний — для обґрунтування концепції кадрової політики у системі охорони здоров'я; компаративний аналіз — для порівняння тенденцій формування, використання та розвитку кадрових ресурсів охорони здоров'я між регіонами

України, спеціальностями, віковими когортами; системний аналіз — для комплексного вивчення кадрової політики у дерматовенерологічній службі та пошуку її проблемних питань.

Ефективне виконання державою своїх функцій неможливе без професійних кадрів, які є головним потенціалом країни. Дієва кадрова політика — один з потужних інструментів реформування, вона визначає місце і роль кадрів у суспільстві, мету, завдання, найважливіші напрями і принципи роботи державних структур з кадрами, головні критерії їх оцінки, шляхи удосконалення підготовки, перепідготовки та підвищення кваліфікації медичних працівників, раціональне використання кадрового потенціалу України. Адже саме від наявності кадрів, їхнього професіоналізму насамперед залежать якість та своєчасність надання медичної допомоги. Тому вироблення національної кадрової політики у сфері охорони здоров'я є нагальною потребою та умовою успішного запровадження реформ [14, 15].

Крім того, медичні кадри розглядають як стратегічний капітал, і 70 % капіталовкладень в галузь охорони здоров'я у світі спрямовуються саме на кадрове забезпечення. Однак стан кадрового забезпечення вітчизняної галузі лишається складним і потребує дієвого удосконалення у процесі провадження реформ. Нині на перший план виходить потреба підготовки якісно нової генерації медиків. Знаменно, що необхідність такого підходу у вирішенні кадрового питання декларував ще в

1931 році засновник біоекономіки С.А. Томілін: «Безсумнівно, що часткові реформи у викладанні на медичних факультетах дещо розширили вузький горизонт терапевтичного мислення лікаря, але принаймні досі вони не змінили докорінно, якщо можна так висловитися, медичного світогляду лікаря, в центрі якого — терапія, а на далекій периферії — невиразні обриси профілактики. Соціальна обстановка життя вимагає зовсім іншого типу лікаря, в центрі прагнень якого була б профілактика, облямована терапією» [28].

На сьогодні вітчизняна галузь охорони здоров'я потребує креативних фахівців, які володіють сучасними лікувально-діагностичними технологіями, з розвиненим профілактичним світоглядом. Реформа охорони здоров'я передбачає реорганізацію первинної ланки до 2020 року з наданням пріоритету лікарям загальної практики — сімейної медицини та поступовою перепідготовкою дільничних терапевтів і педіатрів.

Завдання таких фахівців — забезпечити доступність для населення медичної допомоги на первинному рівні, де зосереджена основна маса пацієнтів, але не диспетчерські функції для вторинної ланки, оскільки таке спрощене розуміння завдань сімейної медицини може знівлювати саму суть реформування галузі [24, 26].

Як видно з табл. 1, головними проблемами кадрового забезпечення сфери охорони здоров'я в Україні є:

1. Недостатнє кадрове забезпечення сфери охорони здоров'я

1.1. Недостатня укомплектованість і забезпеченість медичними кадрами

За даними офіційної статистики МОЗ України, у 2011 році загальна кількість лікарів (усіх спеціальностей) становила 196 085 осіб, штатних лікарських посад — 24 3162,5. Показник укомплектованості лікарями становив 80,6 % [12], зокрема в обласних лікарнях — 84,5 %, у міських — 77,9 %, у центральних районних — 76,3 %, у дільничних — 72,8 %, в селищних лікарських амбулаторіях — 72,2 % [13].

Рівень забезпеченості лікарями по Україні, на перший погляд, достатньо високий — 43,2 на 10 тис. населення, що перевищує середньоєвропейський показник (33 на 10 тис. населення). Проте середньоєвропейський показник відображає забезпеченість лікарями-практиками, тоді як в Україні він включає також організаторів охорони здоров'я, методистів, санітарних лікарів та вчених, і лише 27,1 на 10 тис. — власне забезпеченість лікарями, які безпосередньо надають медичну допомогу населенню, що значно менше, ніж у Європі. Станом на 2011 рік в Україні не

вистачало 47,08 тис. лікарів (з них понад 6 тис. у сільській місцевості) [1], переважно в центральних, південних та східних регіонах країни.

Понад 24 тис. посад у лікувальних закладах зайняті за сумісництвом (коефіцієнт сумісництва 1,12) [4]. Дещо стримує критичну ситуацію те, що працюють лікарі-пенсіонери.

Протягом останніх трьох років у галузі спостерігається зростання плинності лікарських кадрів. Якщо у 2009 р. цей показник дорівнював 1,2 %, то у 2011 р. — 2,3 %. Незважаючи на таку негативну тенденцію, варто зауважити, що рівень природної плинності лікарських кадрів галузі не перевищує економічно обґрунтований розрахунковий показник (від 3 до 5 %).

Стабільно високою лишається плинність лікарів у Кіровоградській, Чернігівській, Житомирській, Херсонській, Миколаївській та Сумській областях.

Протягом останніх років зростання цього показника спостерігається у Чернігівській, Житомирській, Луганській, Миколаївській, Рівненській, Волинській, Донецькій областях та у м. Севастополі.

Загальна кількість лікарів-дерматовенерологів на кінець 2011 року становила 2820 осіб, штатних посад — 2951,75. Відсоток укомплектованості штатних посад лікарів-дерматовенерологів загалом по державі дорівнював 95,54, але має певні регіональні особливості.

1.2. Зростання кількості медичних працівників пенсійного віку

У системі охорони здоров'я України працює понад 111 тис. медичних працівників пенсійного віку (48,2 тис. лікарів та майже 68 тис. медичних сестер). І якщо питома вага осіб пенсійного віку серед лікарів у 1998 році становила 18,5 %, то на початок 2011 року — 25,15 %. Ще приблизно 15 % лікарів передпенсійного віку.

Дуже гостра ця проблема в первинній ланці. Найбільший відсоток постаріння кадрів спостерігається у Севастополі (34,78 %), Донецькій (30,02 %), Київській (29,44 %), Херсонській (28,67 %), Чернігівській (28,44 %), Луганській (28,36 %), Миколаївській (28,26 %), Дніпропетровській (27,78 %), Кіровоградській (28,49 %), Черкаській (31,5 %), Чернігівській (28,44 %) областях та АР Крим (27,66 %) [4].

Особливе занепокоєння у питанні кадрового забезпечення викликають Миколаївська, Херсонська та Кіровоградська області, де доволі високий відсоток лікарів пенсійного віку спостерігається поряд з найнижчою забезпеченістю кадрами.

Як свідчить аналіз вікового розподілу лікарів-дерматовенерологів, постаріння кадрів значною мірою торкнулося цього фаху (рис. 1).

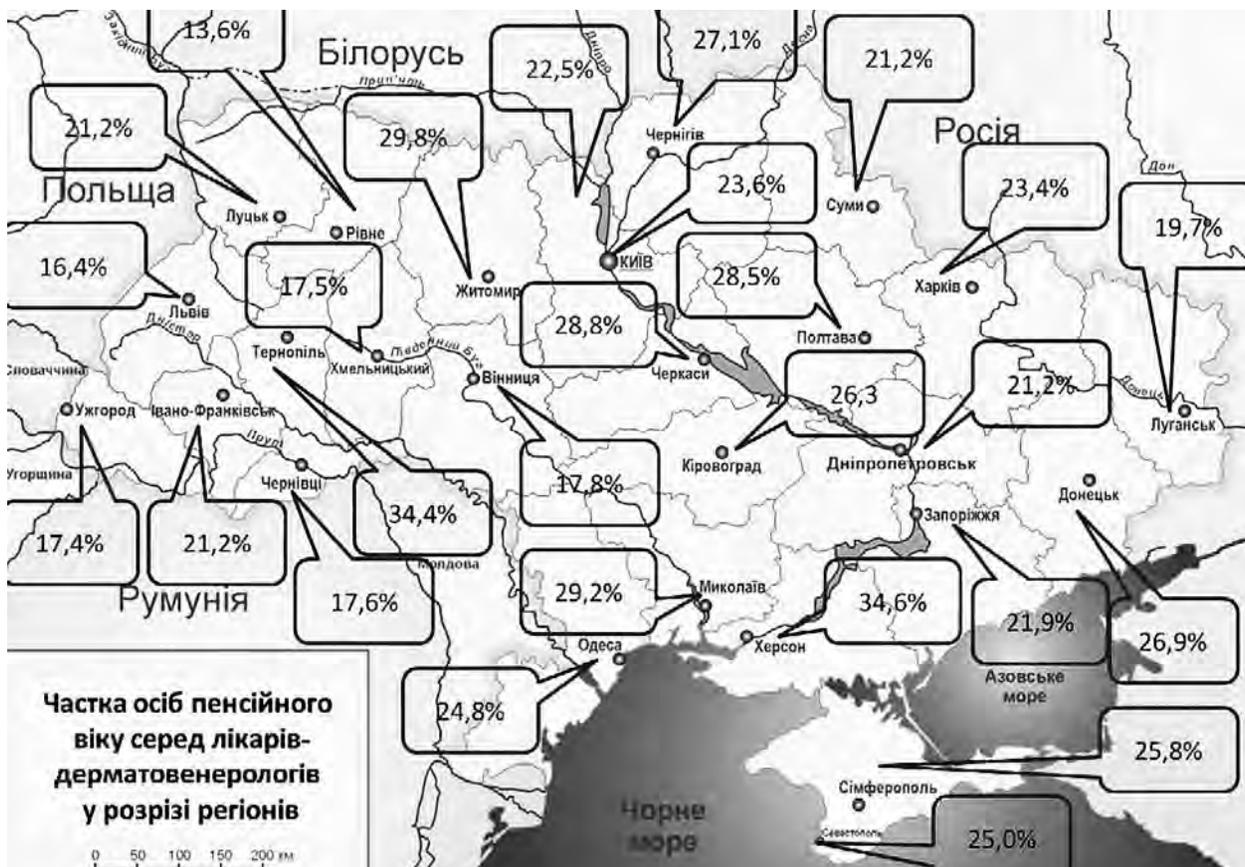


Рис. 1. Постаріння кадрового потенціалу лікарів-дерматовенерологів (за даними МОЗ України на 01.01.2012), %

У середньому по Україні частка осіб пенсійного віку серед дерматовенерологів наприкінці 2011 року перевищила 23 %.

Найбільше лікарів пенсійного віку в АР Крим (25,8 %), м. Севастополі (25,0 %), Одеській (24,8 %), Донецькій (26,9 %), Кіровоградській (26,3 %), Полтавській (28,5 %), Житомирській (29,8 %), Чернігівській (27,1 %), Черкаській (28,8 %), Тернопільській (34,4 %), Миколаївській (29,2 %) та Херсонській (34,6 %) областях. За таких показників благополуччя і навіть перенасичення ринку медичного персоналу лікарями-дерматовенерологами виявляються удаваними і, враховуючи постійний відтік молодих лікарів у сферу косметологічних послуг, фармацевтичного бізнесу та інші галузі, ситуація загрожує кадровим дефіцитом, особливо в районних та міських лікарнях, віддалених від обласних центрів.

2. Диспропорційність кадрового забезпечення

2.1. Галузева диспропорція

Недостатнє кадрове забезпечення медичної галузі позначається на внутрішньогалузевій структурі кадрового забезпечення, яка характеризується зростанням кількості спеціалістів популярних

спеціалізацій (акушер-гінеколог, хірург, офтальмолог, оториноларинголог, уролог, дерматовенеролог тощо) та зменшенням (у деяких регіонах критичним) кількості лікарів, які працюють у первинній ланці. Співвідношення кількості лікарів загальної практики — сімейної медицини до кількості хірургів по Україні в середньому становить 0,18 до 0,62 (на 1000 населення). У медичній сфері на сьогодні працюють 9537 лікарів загальної практики — сімейної медицини (в пілотних регіонах — 1704), 6268 дільничних лікарів-терапевтів (у пілотних регіонах — 1802) та 4777 дільничних лікарів-педіатрів (у пілотних регіонах — 1186). На сьогодні потреба в лікарях за спеціальністю «Загальна практика — сімейна медицина» з урахуванням оптимізації мережі лікувально-профілактичних закладів первинної ланки становить 32 978 осіб (у пілотних регіонах — 8457 осіб) [13]. Від нестачі кадрів поряд з потребами служби первинної ланки потерпають невідкладна допомога, педіатрична та фізіотрична служба, рентгенологічна служба, патологоанатомічна та лабораторна служби [12, 25].

Аналіз статистичної інформації МОЗ України, департаментів та управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, Київської і



Рис. 2. Регіональна диспропорція забезпеченості лікарями-дерматовенерологами (1 посада : кількість населення) (за даними МОЗ України на 01.01.2012)

Севастопольської міських держадміністрації вказує, що дефіцит лікарських кадрів у закладах усіх рівнів реєструється за такими спеціальностями: «Загальна практика – сімейна медицина» (укомплектованість у середньому становить 73 %, «Онкологія» (63 %), «Фтизіатрія» (70 %), «Терапія» (74 %), «Педіатрія» (75 %) [5].

2.2. Регіональна диспропорція (між різними регіонами країни, а також міською та сільською місцевостями)

За даними статистики, в Україні ступінь регіональної диспропорції високий: відношення найвищої щільності лікарів до найнижчої по регіонах становить 8,4 (в Києві) до 3,6 (у Кіровоградській і Херсонській областях) [25]. Укомплектованість лікарями первинної ланки найнижча в Херсонській (57,2 %) та Кіровоградській (66,1 %) областях, найвища – в Івано-Франківській (92 %), Чернівецькій (93,1 %) і Тернопільській (90,3 %) (а не в пілотних регіонах, де, незважаючи на цільове фінансування, укомплектованість кадрами первинної ланки становить у середньому 80 %) [22]. Крім того, майже в усіх регіонах України, зокрема і в пілотних, є заклади сімейної медицини (сімейні амбулаторії), в яких

немає жодного лікаря, у Дніпропетровській області їх 30, у Донецькій – 11, у Житомирській – 37 [22]. Найгірша ситуація із забезпеченням медсестрами в Києві, а лікарями – на Донеччині.

Приблизно така ж динаміка спостерігається і щодо укомплектованості дерматовенерологами. Найнижчий показник у Севастополі (87,2 %), Миколаївській (88,0 %), Сумській (86,0 %), Чернігівській (89,6 %), Херсонській (90,3 %) та Кіровоградській (90,9 %) областях, а найвищий у Закарпатській (97,6 %), Івано-Франківській (98,9 %), Львівській (99,4 %), Чернівецькій (97,9 %) областях.

На рис. 2 та 3 відображено регіональну диспропорцію забезпеченості лікарями-дерматовенерологами (1 посада : кількість населення) та укомплектованості штатних посад (%). Як бачимо, в низці регіонів (Закарпатська, Хмельницька, Тернопільська, Вінницька, Херсонська області) забезпеченість лікарями доволі низька і наближається до аналогічних показників деяких середньоазійських країн, в яких дерматовенерологічна служба зазнала після розпаду Радянського Союзу негативних змін, що супроводжувалося зростанням поширеності соціально небезпечних інфекційних захворювань, насамперед сифілісу.

За практично стовідсоткового розподілу випускників вищих медичних навчальних закладів, які навчалися за державним замовленням, в областях півдня та сходу спостерігаються високі показники плинності спеціалістів, передусім у первинній ланці та сільській місцевості.

Для поліпшення кадрового забезпечення у пілотних регіонах за участі вищих медичних навчальних закладів та закладів післядипломної освіти пріоритетними є:

- обґрунтоване прогнозування обсягів підготовки, підвищення кваліфікації та перепідготовки лікарів загальної практики — сімейних лікарів та пріоритетне забезпечення цими кадрами закладів охорони здоров'я у сільській місцевості;

- виконання загальнодержавного Перспективного плану підготовки та перепідготовки лікарів за спеціальністю «Загальна практика — сімейна медицина» на період до 2015 року: 7291 спеціаліст — для непілотних областей та 4262 — для пілотних (разом 11 553);

- подальша підготовка ефективних менеджерів у сфері охорони здоров'я.

Міністерство охорони здоров'я України лише в 2012 році з метою першочергового кадрового забезпечення первинної ланки охорони здоров'я необхідною кількістю лікарів за спеціальністю «Загальна практика — сімейна медицина» збільшило державне замовлення на підготовку лікарів за спеціальністю «Лікувальна справа» до 3500 осіб.

На вимогу Рахункової палати України у 2012 році вперше обсяги державного замовлення було визначено на підставі рішення конкурсної комісії МОЗ України, яка вивчала кадрову ситуацію у регіонах.

За результатами засідання конкурсної комісії з керівниками вищих навчальних закладів МОЗ України було укладено угоди про виконання державного замовлення на підготовку фахівців за напрямками підготовки за спеціальностями відповідних освітньо-кваліфікаційних рівнів.

З огляду на граничні обсяги фінансування МОЗ України збільшення державного замовлення на підготовку лікарів за спеціальністю «Лікувальна справа» було здійснено за рахунок скорочення підготовки лікарів-педіатрів з 1000 осіб (2011 рік) до 788 осіб (2012 рік) та лікарів за спеціальністю «Медико-профілактична справа» з 600 осіб (2011 рік) до 200 осіб (2012 рік), що пов'язано з реформуванням санітарно-епідеміологічної служби в Україні.

З метою кадрового забезпечення первинної ланки запроваджено цикли спеціалізації з фаху «Загальна практика — сімейна медицина» для перепідготовки дільничних терапевтів та педіатрів

за очно-заочною формою навчання з використанням дистанційних методів, зокрема і через мережу Інтернет.

Головними причинами ситуації, що склалася з кадровим забезпеченням у сфері охорони здоров'я, є соціально-економічні умови праці медичних працівників.

МОЗ України вже кілька разів зверталося до керівників областей з метою розроблення регіональних програм «місцевих стимулів» щодо соціального захисту медичних працівників, особливо молодих спеціалістів.

Так, за даними МОЗ України, лише для покриття природної плинності щороку потрібно майже 7,7 тис. лікарів.

У табл. 2 наведено розподіл атестованих лікарів-дерматовенерологів у регіонах.

4. Нормативно-правове забезпечення кадрової політики галузі та створення мотиваційних стимулів для персоналу

Питання кадрової політики у сфері охорони здоров'я унормовано низкою нормативно-правових документів, серед яких головними є:

- Закон України від 19.11.1992 № 2802-XII «Основи законодавства України про охорону здоров'я»;

- Указ Президента України від 07.12.2000 № 1313/2000 «Концепція розвитку охорони здоров'я населення України»;

- наказ МОЗ України від 28.10.2002 № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я»;

- наказ МОЗ України від 29.03.2002 № 117 «Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78. Охорона здоров'я»;

- наказ МОЗ України від 23.11.2007 № 742 «Про атестацію молодших спеціалістів з медичною освітою»;

- наказ МОЗ України від 06.07.2005 № 333 «Про внесення змін до Номенклатури лікарських спеціальностей»;

- наказ МОЗ України від 19.05.2003 № 221 «Про внесення змін до Положення про порядок проведення атестації лікарів»;

- наказ МОЗ та АМН України від 12.09.2008 № 522/51 «Про затвердження Концепції розвитку вищої медичної освіти в Україні»;

- наказ МОЗ України 01.08.2011 № 454 «Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 року»;

- наказ МОЗ України від 15.08.2011 № 512 «Про затвердження Методичних рекомендацій з

Таблиця 2. Кількість лікарів-дерматовенерологів, які мають кваліфікаційну категорію (за даними МОЗ України на 01.01.2012)

Розріз	Разом лікарів-дерматовенерологів	У тому числі на основній роботі у закладі підготовки кадрів, НДЦ, органах управління	Із загальної кількості лікарів мають кваліфікаційну категорію			Питома вага атестованих
			вищу	I	II	
Україна	3399,0	287,0	1 289,0	843,0	483,0	76,9
Автономна Республіка Крим	145,0	19,0	27,0	56,0	18,0	69,7
Вінницька	110,0	13,0	58,0	17,0	9,0	76,4
Волинська	61,0	3,0	18,0	17,0	12,0	77,0
Дніпропетровська	242,0	18,0	75,0	98,0	29,0	83,5
Донецька	332,0	32,0	138,0	76,0	55,0	81,0
Житомирська	72,0	2,0	36,0	20,0	8,0	88,9
Закарпатська	78,0	2,0	32,0	17,0	13,0	79,5
Запорізька	139,0	11,0	55,0	32,0	14,0	72,7
Івано-Франківська	127,0	12,0	26,0	41,0	26,0	73,2
Київська	105,0	1,0	39,0	20,0	14,0	69,5
Кіровоградська	63,0	1,0	26,0	11,0	11,0	76,2
Луганська	174,0	9,0	69,0	38,0	33,0	80,5
Львівська	203,0	20,0	97,0	40,0	30,0	82,3
Миколаївська	69,0	2,0	24,0	28,0	11,0	91,3
Одеська	216,0	14,0	111,0	34,0	31,0	81,5
Полтавська	101,0	11,0	49,0	31,0	8,0	87,1
Рівненська	68,0	2,0	32,0	13,0	12,0	83,8
Сумська	77,0	1,0	22,0	16,0	13,0	66,2
Тернопільська	81,0	8,0	21,0	22,0	16,0	72,8
Харківська	248,0	36,0	127,0	63,0	18,0	83,9
Херсонська	55,0	2,0	24,0	22,0	5,0	92,7
Хмельницька	74,0	5,0	11,0	21,0	17,0	66,2
Черкаська	74,0	2,0	14,0	31,0	14,0	79,7
Чернівецька	93,0	19,0	39,0	17,0	8,0	68,8
Чернігівська	51,0	0,0	20,0	15,0	5,0	78,4
м. Київ	312,0	41,0	93,0	39,0	50,0	58,3
м. Севастополь	29,0	1,0	6,0	8,0	3,0	58,6

Продовження табл. 2. Кількість лікарів-дерматовенерологів, які мають кваліфікаційну категорію (за даними МОЗ України на 01.01.2012)

Розріз	Разом лікарів-дерматовенерологів	У тому числі на основній роботі у закладі підготовки кадрів, НДІ, органах управління	Із загальної кількості лікарів мають кваліфікаційну категорію			Питома вага атестованих
			вищу	I	II	
У тому числі дерматовенерологи дитячі						
Україна	179,0	3,0	47,0	37,0	29,0	63,1
Автономна Республіка Крим	11,0	1,0	3,0	4,0	1,0	72,7
Вінницька	6,0	0,0	1,0	1,0	1,0	50,0
Волинська	4,0	0,0	1,0	2,0	0,0	75,0
Дніпропетровська	7,0	0,0	1,0	2,0	2,0	71,4
Донецька	6,0	0,0	1,0	1,0	1,0	50,0
Житомирська	2,0	0,0	0,0	0,0	1,0	50,0
Закарпатська	9,0	0,0	1,0	3,0	1,0	55,6
Запорізька	7,0	0,0	1,0	2,0	1,0	57,1
Івано-Франківська	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Київська	9,0	0,0	2,0	1,0	2,0	55,6
Кіровоградська	2,0	0,0	2,0	0,0	0,0	100,0
Луганська	9,0	0,0	2,0	3,0	2,0	77,8
Львівська	6,0	0,0	0,0	2,0	2,0	66,7
Миколаївська	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0	100,0
Одеська	17,0	0,0	6,0	2,0	2,0	58,8
Полтавська	4,0	0,0	3,0	1,0	0,0	100,0
Рівненська	5,0	0,0	1,0	1,0	1,0	60,0
Сумська	3,0	0,0	0,0	1,0	1,0	66,7
Тернопільська	4,0	0,0	2,0	1,0	0,0	75,0
Харківська	2,0	0,0	1,0	0,0	0,0	50,0
Херсонська	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Хмельницька	6,0	0,0	0,0	2,0	1,0	50,0
Черкаська	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Чернівецька	5,0	1,0	4,0	0,0	0,0	80,0
Чернігівська	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
м. Київ	51,0	1,0	15,0	7,0	10,0	62,7
м. Севастополь	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

прогнозування потреби закладів охорони здоров'я України у медичних кадрах на довгострокову перспективу».

В останніх трьох документах уже відображено такі важливі питання, як удосконалення державних освітніх стандартів підготовки медичних кадрів задля підвищення якості підготовки фахівців [19], забезпечення та управління якістю медичної допомоги [16], прогнозування кадрового забезпечення відповідно до потреб охорони здоров'я з урахуванням її перетворень, а також демографічної ситуації в країні [19, 23].

Однак у перспективі, безумовно, потрібно разом з професійними асоціаціями розробляти концепцію кадрової політики галузі охорони здоров'я, яка повинна поєднуватися із запровадженням реальної багатоканальності галузі та економічних механізмів підвищення зацікавленості медичних працівників у результатах їхньої роботи. Адже нині нормативно-правова база України передбачає оплату на основі посадових окладів, затверджених Кабінетом Міністрів України, і враховує лише відпрацьований час. Це, безперечно, не створює для медичних працівників будь-яких мотивацій до підвищення рівня якості, а у керівників медичних закладів — до збільшення обсягів послуг. Головними причинами кадрового дефіциту лишаються низька заробітна плата, зменшення престижу професії.

Так, за даними Профспілки працівників охорони здоров'я, незважаючи на чотириразове підвищення посадових окладів 2010 року та шестиразове підвищення 2011 року, середня заробітна плата працівників майже на 50 % менша, ніж у галузях економіки, на 80 % — ніж у промисловості, на 20 % — ніж у працівників освіти. Так, за 9 місяців минулого року за збільшення середньої зарплати в усіх галузях майже на 19 % в охороні здоров'я вона зросла лише на 11,6 %, а в окремі місяці спостерігалось навіть її зменшення [7].

Проте за час реформи в пілотних регіонах завдяки запровадженню мотиваційних механізмів для медичних працівників, які працюють у первинній ланці, їхня заробітна плата зросла на 50—60 %, що сприяло поліпшенню медичного обслуговування населення.

5. Проблеми раціонального використання кадрових ресурсів сфери охорони здоров'я

Управління кадровими ресурсами незмінно базується на жорстких кадрових нормативах та централізованій системі планування, що орієнтована на забезпечення розгалуженої і надлишкової мережі закладів охорони здоров'я, яка включає відомчу медицину (у країні понад 17 ві-

домств мають у своєму підпорядкуванні заклади охорони здоров'я) тощо.

Усе це надзвичайно ускладнює адаптацію кадрового складу до потреб галузі, особливо в регіональному та місцевому розрізах. Ситуацію погіршують ще й такі чинники:

- відсутність фахового менеджменту кадрової ситуації в областях;
- невідповідність обсягів підготовки лікарів за державним замовленням потребам регіонів;
- недостатній рівень контролю та аудиту діяльності персоналу [25].

Варто зазначити, що Міністерство охорони здоров'я України розробило і затвердило Методичні рекомендації з прогнозування потреби закладів охорони здоров'я України у медичних кадрах на довгострокову перспективу, однак про їхню дієвість говорити ще зарано. Тут певну допомогу надає створений МОЗ України Реєстр медичних працівників та закладів охорони здоров'я, який дає можливість оперативно реагувати на регіональні потреби та моніторити стан підвищення кваліфікації лікарів.

Проблема раціональності використання кадрового потенціалу дерматовенерологічної служби тісно пов'язана з проблемами функціонування дерматовенерологічних закладів і оптимізації їх мережі та ліжкового фонду. Щоб розв'язати цю проблему, треба знайти відповіді на такі запитання: «Чи потрібні в Україні цілодобові ліжка дерматовенерологічного профілю? Яким є «соціальний портрет» пацієнта українського дерматовенерологічного стаціонару? Наскільки рівень госпіталізації дерматовенерологічних хворих відповідає чинним Клінічним протоколам надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання, тобто наказу МОЗ України № 312 від 8.05.2009? Чи готові ми до переходу на європейські стандарти дерматовенерологічної допомоги?»

Для цього було проаналізовано 2030 випадків госпіталізації хворих до цілодобового стаціонару Тернопільського обласного шкірно-венерологічного диспансеру. Встановлено, що середній вік дерматовенерологічного хворого стаціонару становить 40,69 року, тобто в середньому це активний, соціально-адаптований член суспільства, який здатний забезпечувати збереження і відновлення свого здоров'я та працездатності за рахунок прибутків від своєї трудової діяльності.

Деталізація соціальної структури хворих дерматовенерологічного стаціонару виявила такий розподіл (рис. 4). Як бачимо, більшість пацієнтів стаціонару належать до соціально незахищених верств населення.

Особливо несприятлива ситуація щодо пацієнтів із сільської місцевості. Серед усіх госпіталі-

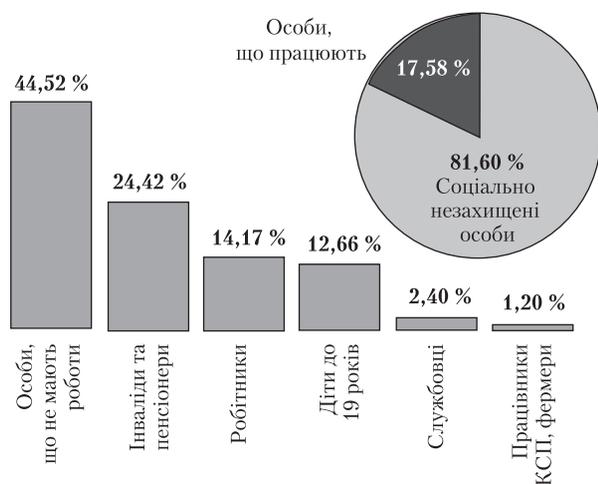


Рис. 4. Соціальна структура пацієнтів дерматовенерологічного стаціонару

зованих селяни становлять 57,89 %. З них не мають оплачуваної роботи 45,65 %, пенсіонерами та інвалідами є 25,69 %, діти — 13,89 % і лише 14,4 % мають самостійний заробіток. Слід зазначити, що сільські жінки, які фактично мають вищий рівень захворюваності, ніж сільські чоловіки, дають згоду на госпіталізацію рідше, ніж чоловіки з аналогічною патологією (відповідно 45 і 55 %).

Серед найчастіших причин госпіталізації сільського населення слід назвати такі:

- 1) екзема, в тому числі з виразками, — 26,39 %
- 2) псоріаз (усі форми) — 22,40 %
- 3) сифіліс — 13,54 %
- 4) алергійні хвороби шкіри — 4,34 %
- 5) дерматофітії — 4,34 %
- 6) піодермії — 3,12 %.

Високий рівень показань до госпіталізації сільського населення щодо дерматовенерологічних захворювань зумовлений насамперед браком коштів на амбулаторне лікування, високою вартістю проїзду, недостатнім рівнем транспортних комунікацій. Не на останньому місці — тяжкі та виснажливі умови праці в особистому підсобному господарстві.

Що ж до міського населення, то рівень його госпіталізації становить 42,11 %, що значно менше, ніж у селян.

Соціальна структура госпіталізованих жителів міст така: робітники — 18,6 %, службовці — 2,86 %, непрацюючі — 42,96 %, інваліди та пенсіонери — 22,67 %, діти до 18 років — 10,98 %. Таким чином, частка соціально незахищених категорій становить 56,61 %. Слід зазначити, що міські жителі, які не працюють, не мають ані підсобного господарства, ані інших джерел доходів.

Найчастіші причини госпіталізації міського населення такі ж, як і сільського, але співвідно-

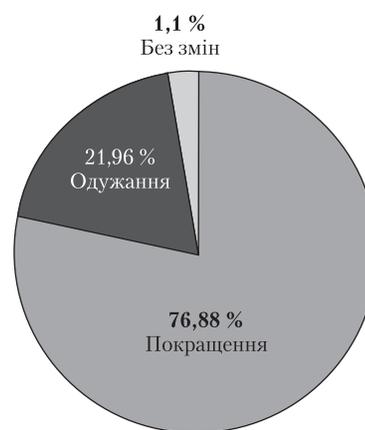


Рис. 5. Структура результатів проведеного лікування у пацієнтів, виписаних із дерматовенерологічного стаціонару

шення частоти нозологічних одиниць дещо відрізняється:

- 1) псоріаз (усі форми) — 24,82 %
- 2) екзема, в тому числі з виразками, — 18,37 %
- 3) дерматофітії — 12,64 %
- 4) алергійні хвороби шкіри — 10,50 %
- 5) сифіліс — 8,10 %
- 6) піодермії — 4,77 %.

Аналіз результатів проведеного лікування у пацієнтів, виписаних із дерматовенерологічного стаціонару, відображено на рис. 5. Наведена діаграма свідчить, що з переважною більшістю хворих дерматовенерологи працюватимуть і далі.

Наскільки часті випадки завищення показань до госпіталізації? Враховуючи норми наказу МОЗ України № 312 від 8.05.2009 [18], цей показник становив у нашому дослідженні 4,32 %, що не має особливого прикладного значення.

При вирішенні питання забезпечення оптимізації мережі дерматовенерологічних закладів та їх ліжкового фонду доцільно визначити, яку частину повноважень дерматовенерологів можна передати на первинну ланку медичної допомоги без погіршення рівня здоров'я населення та відповідного підвищення рівнів медико-соціальних ризиків для національної безпеки України. Адже дерматовенерологія є соціальною дисципліною, оскільки від самого започаткування вирішує не лише медичні, а й соціальні проблеми суспільства. Затверджений наказом МОЗ України від 05.10.2011 № 646 «Механізм та обсяг надання медичної допомоги лікарем загальної практики — сімейним лікарем і механізм скерування пацієнта лікарем загальної практики — сімейним лікарем для отримання спеціалізованої медичної допомоги при різних клінічних станах та захворюваннях» передбачає: «Пацієн-

ти з будь-якою проблемою, крім гострих станів, що потребують виклику швидкої допомоги або невідкладної допомоги в позаробочий для лікарської амбулаторії час, повинні звернутися спочатку до свого сімейного лікаря, який має визначитися з подальшим веденням пацієнта після проведення консультування» [20]. Самостійне лікування чи ведення пацієнта після уточнення діагнозу у дерматовенеролога пропонується при atopічному дерматиті та кропив'янці у дітей, при дерматитах (до яких зараховано під застарілою назвою герпетичний дерматоз Дюринга з групи бульозних дерматозів, лікування якого віднесено до компетенції вторинної ланки), токсикодерміях, екземі, вузловій еритемі, себорей, вітиліго, вульгарних вуграх, грибкових інфекціях шкіри (хоча цей же документ в іншій частині вимагає направлення для лікування при мікозах шкіри — синонім грибкових інфекцій шкіри — до лікаря-спеціаліста). Так само самостійно сімейний лікар має вести пацієнтів з піодермією і фолікулітом (чомусь окремо виділеним), стрепто- і стафілодермією (хоча вони становлять найчастіші з груп піодермій). Піодермії в загальному понятті цим наказом МОЗ рекомендовано лікувати повністю самостійно, а ось стафіло- та стрептодермії — після уточнення діагнозу в лікаря вторинної ланки. Сімейному лікарю пропонується також лікувати бородавки, гострокінцеві кондиломи, оперізувальний лишай і трофічні виразки, трихомоноз, герпетичну інфекцію, педикульоз, коросту. Крім того, сімейний лікар повинен лікувати після консультації дерматолога цілу низку пухлин шкіри — папілому, кератому, епітеліому та базаліому. На жаль, абсолютно незрозуміло, як має чинити сімейний лікар у разі підозри в дорослих пацієнтів більшості інфекцій, що передаються статевим шляхом, а також низки тяжких і доволі частих дерматозів, зокрема псоріазу та акантолітичної пухирчатки. Вказівки направити пацієнта до дерматолога, якщо сімейний лікар не встановив діагноз дерматозу, в наказі МОЗ України від 05.10.2011 № 646 також немає, що робить цю частину обов'язків сімейного лікаря юридично нерегульованою, спонукаючи його чинити на власний розсуд, що може призвести до невиправданої втрати часу на діагностування. Безперечно, цей наказ потребує ґрунтовного доопрацювання та уточнення за безпосередньою участю фахових асоціацій лікарів усіх спеціальностей.

Під час уточнення потреби в поповненні кадрового потенціалу дерматовенерологів залежно від стану ліжкового фонду варто брати до уваги, що, зокрема, в нашому дослідженні 16,28 % хворих, переважно на сифіліс та заразні дерматози,

було госпіталізовано першочергово за соціальними показаннями.

Стан фінансування стаціонарної дерматовенерологічної допомоги є головною проблемою, яка спричинює недостатньо раціональне використання ліжок дерматовенерологічного профілю. Динаміка цін на медикаменти та діагностичні засоби є такою, що за нескладними підрахунками один ліжко-день за цією статтею у 2012 році коштував по Україні від 6 до 10 грн, а, за чинними клінічними протоколами дерматовенерологічної допомоги, потреба в коштах на медикаменти становить від 75 до 200 грн на 1 ліжко-день. За даними Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, у загальних кошторисах дерматовенерологічних закладів витрати на медикаменти становлять від 5,35 до 7,4 %.

Дуже важливим питанням є нормування ліжкового фонду, тобто планування його залежно від реальної протокольно обґрунтованої потреби. Ця потреба є різною для мешканців міста і села. Ми зробили спробу визначити потребу в госпіталізації окремо для сільського і міського населення.

З урахуванням показника необґрунтованої госпіталізації 4,32 % у 2011 році потребували госпіталізації на третинному рівні 1326 хворих на шкірні та секс-трансмісивні захворювання.

Рівень потреби в госпіталізації хворих:

- для міського населення — 163 на 100 тис. населення;

- для сільського населення — 92 на 100 тис. населення.

Таким чином потреба в ліжковому фонді третинного рівня становитиме:

- для міського населення — 9 на 100 тис. населення

- для сільського населення — 5 на 100 тис. населення.

Під час формування потреби в ліжках доцільно передбачити на базі закладу профільну кафедру. За її наявності ліжковий фонд доцільно збільшити орієнтовно на 15 % для забезпечення науково-педагогічного процесу. Безперечно, в майбутньому за створення університетських клінік це питання потребуватиме уточнення.

За номенклатурою і тяжкістю перебігу хвороб шкіри в 76,88 % пацієнтів дерматологічного профілю неможливо досягти стійкого одужання, отже, вони і надалі потребуватимуть дерматологічної допомоги та реабілітації. У разі прогнозованого запровадження загальнообов'язкового медичного страхування 68,94 % хворих стаціонару з високим ступенем вірогідності не знайдуть страхувальника. Перехід до європейських стандартів надання дерматовенерологічної допомоги має відбуватися синхронно з наближенням до та-

ких стандартів рівня життя населення. Інакше можливі непередбачувані соціальні наслідки. Обсяги ліжкового фонду в кожній області потрібно формувати індивідуально, з урахуванням соціальної структури населення. Важливими лишаються питання вибору і моделі побудови дерматовенерологічної служби, і моделі координування між рівнями надання медичної допомоги. Загалом дерматовенерологічна служба України потребує глибокого та об'єктивного медико-соціального аудиту.

6. Підготовка кадрів для дерматовенерологічної служби

Підготовка кадрів для дерматовенерологічної служби останніми роками зазнала певних змін, пов'язаних із не завжди послідовними спробами привести її до західних зразків без поглибленого аналізу розбіжностей між різними моделями побудови служби у різних країнах [23]. Так, згідно з наказом МОЗ України від 20.06.94 № 104 «Про затвердження Положення про первинну спеціалізацію (інтернатуру) випускників медичних (фармацевтичних) вищих навчальних закладів України» термін проходження первинної спеціалізації (інтернатури) з дерматовенерології становив 2 роки.

Наказами МОЗ України від 06.03.96 № 50 «Про затвердження Переліку спеціальностей та строки навчання в інтернатурі випускників медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів» та від 19.09.96 № 291 «Про затвердження Положення про спеціалізацію (інтернатуру) випускників вищих медичних і фармацевтичних закладів освіти III–IV рівня акредитації медичних факультетів університетів» цей термін було скорочено до 1 року (як у Радянському Союзі). У зв'язку з можливістю підготовки інтернів за контрактною формою навчання почався масовий їх відтік у так звані «вузькі» спеціальності, однією з яких стала дерматовенерологія. Тим часом кількість випускників, які отримували розподіл сімейними лікарями, була вкрай низькою.

Перша спроба виправити ситуацію відбулася через вісім років, коли наказом від 28.04.2004 № 220 «Про затвердження Переліку спеціальностей та строки навчання в інтернатурі випускників медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів, медичних факультетів університетів» інтернатуру з дерматовенерології було скасовано. Стати дерматовенерологом можливо було шляхом проходження вторинної спеціалізації після дворічної інтернатури зі спеціальності терапевтичного профілю, насамперед терапії чи загальної практики — сімейної медицини. Цей наказ проіснував недовго і жодного разу не «спрацю-

вав», будучи на піку хвилі соціального напруження скасований наказом від 02.11.2004 № 528. Втім, ідея витала в повітрі, і після зміни політичного обличчя держави нове керівництво МОЗ не забарилося нею скористатися, видавши відомий наказ від 23.02.2005 № 81 «Про затвердження Переліку спеціальностей та строки навчання в інтернатурі випускників медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів, медичних факультетів університетів», в якому з переліку первинних фахів зникли навіть такі спеціальності як терапія, акушерство та гінекологія та неврологія.

Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів (УАЛДВК) як громадська організація (членами якої є майже 3000 лікарів) зайняла з цього питання принципову та виважену фахову позицію, виступаючи за повернення інтернатури з дерматовенерології одночасно з посиленням державного регулювання обсягів підготовки з цього фаху. Ця позиція членів фахової асоціації знайшла своє відображення в резолюції I З'їзду УАЛДВК, що відбувся 20–23 вересня 2005 року в Києві. Одноставна діяльність активістів УАЛДВК та тодішнього головного позаштатного спеціаліста МОЗ України за спеціальністю «Дерматовенерологія» професора В.І. Степаненка була врахована і підтримана уже новим керівництвом МОЗ, яке наказом від 10.12.2007 № 793 «Про внесення змін та доповнень до наказу МОЗ України від 23.02.2005 № 81» відновило первинну спеціалізацію з дерматовенерології, подовживши термін навчання до 1,5 року.

При підготовці лікарських кадрів, зокрема дерматовенерологів, важливим питанням залишається визначення реальної потреби країни в таких кадрах. При цьому доводиться враховувати перенесення пріоритетності на первинну ланку надання медичної допомоги, а також надання переваги профілактичній складовій підготовки лікарів. Важливим аспектом якісної підготовки дерматовенерологів є їхня технологічна освіченість, яка дасть змогу користуватися сучасними методами інструментальної діагностики, зокрема дерматоскопією та методами теледерматології [27].

Глибоке занепокоєння викликає той факт, що підготовка документів з питань реформування дерматовенерологічної допомоги останнім часом відбувається без залучення провідних науковців профільних кафедр, Інституту дерматології та венерології НАМН України, широкого загалу практичних лікарів-дерматовенерологів. Водночас лунає теза про доцільність ліквідації цілісної дерматовенерологічної служби, та й самої спеціальності «Дерматовенерологія». Така ситуація глибоко стурбувала членів УАЛДВК та стала те-

мою обговорення на профільних кафедрах і в колективах дерматовенерологів. Тому Президія УАЛДВК звернулася до МОЗ України (лист від 22.01.2013 № 1) з пропозицією утворити на базі Інституту дерматології та венерології робочу групу МОЗ і НАМН України з провідних науковців та практиків для напрацювання концепції реформування дерматовенерологічної допомоги з урахуванням світового досвіду, а напрацьовані проекти документів винести на обговорення фахової громади.

Висновки

Сфера охорони здоров'я, що нині реформується, повинна насамперед задовольняти потреби населення у достатньо ефективній медичній допомозі всіх рівнів, для забезпечення якої необхідна

достатня кількість якісно підготовлених та умовитованих медичних працівників. На досягнення цієї мети спрямована спільна робота Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії медичних наук України, медичних університетів, регіональних органів охорони здоров'я та фахових медичних об'єднань. У зв'язку з цим українська дерматовенерологічна допомога, зокрема стаціонарна, потребує глибокого та об'єктивного медико-соціального аудиту з метою максимального збереження її здобутків. Необхідною умовою гармонійного розвитку дерматовенерологічної служби є адекватне кадрове її забезпечення з урахуванням змін у структурі надання відповідної допомоги на різних рівнях, а також ефективного їх координування протягом усього медичного маршруту пацієнта.

Список літератури

1. «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава». Програма економічних реформ на 2010–2014 роки. Комітет з економічних реформ при Президенті України [Електронний ресурс].— Режим доступу: http://president.gov.ua/docs/Programa_reform_FINAL_1.pdf.
2. Виноградов О.В. Анализ влияния коррупции на кадровые ресурсы системы здравоохранения Украины [Електронний ресурс] / Дані Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.— Режим доступу: <http://droz.kiev.ua/doc2/3.doc>.
3. Дані Державної служби зайнятості [Електронний ресурс].— Режим доступу: http://www.dcz.gov.ua/control/uk/publish/article?art_id=39012&cat_id=4109.
4. Дані ДУ «Український інститут стратегічних досліджень Міністерства охорони здоров'я України» [Електронний ресурс].— Режим доступу: <http://www.uiph.kiev.ua/index.asp?p=information&s=2>.
5. Дорога утриманка [Електронний ресурс] / Дзеркало тижня.— Режим доступу: http://dt.ua/HEALTH/doroga_utrimanka-86040.html.
6. Загальна практика-сімейна медицина — основа формування Національної системи охорони здоров'я [Електронний ресурс] / Дані МОЗ України.— Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/simed_082004_0.html.
7. Кадри забезпечують успіх [Електронний ресурс] / Ваше здоров'я.— Режим доступу: <http://www.vz.kiev.ua/?p=3813>.
8. Коваль В. Заощаджувати на здоров'ї людей — негуманно і економічно не вигідно [Електронний ресурс] / Ваше здоров'я — Режим доступу: <http://www.vz.kiev.ua/?p=4007>.
9. Короленко В.В. Нова редакція «Стратегії національної безпеки України»: аналіз медико-соціальних загроз безпековому середовищу держави [Електронний ресурс] / Асоціація розвитку і безпеки (Ukraine)— Режим доступу: http://www.dsaua.org/index.php?option=com_content&view=article&id=172%3A-l-r-&catid=66%3A2010-12-13-08-48-53&Itemid=90&lang=uk.
10. Кто излечит украинскую медицину.— [Электронний ресурс] / Публичные дебаты. Проект Фонда «Эффективное управление».— Режим доступа: http://debaty.org/article/medicina_deb/medicina_analitika/467.html.
11. Кто нас завтра будет лечить [Электронний ресурс] / Зеркало недели.— Режим доступа: http://zn.ua/HEALTH/kto_nas_zavtra_budet_lechit-99247.html.
12. Медичні кадри та мережа закладів охорони здоров'я системи МОЗ України за 2010–2011 роки: Інформаційний довідник МОЗ України за ред. Р.М. Богачева.— К.: МОЗ.— 2012.— 68 с.
13. МОЗ: заходи щодо розв'язання проблеми кадрового дефіциту / Ваше здоров'я [Електронний ресурс].— Режим доступу: <http://www.vz.kiev.ua/?p=2283>.
14. Москаленко В.Ф., Грузева Т.С. Глобальні та національні проблеми кадрових ресурсів охорони здоров'я // Главный врач.— 2007.— № 1.— С. 32–40.
15. Москаленко В.Ф., Латішев Є.Є., Ледоцук Б.О. Наукові перспективи формування кадрових ресурсів охорони здоров'я в Україні на етапі розвитку первинної медико-санітарної допомоги // Охорона здоров'я України.— 2008.— № 2.— С. 20–29.
16. Наказ МОЗ України 01.08.2011 р. № 454 «Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 року» [Електронний ресурс].— Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110801_454.html.
17. Наказ МОЗ України 05.10.2011 № 646 «Про затвердження нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України щодо реалізації Закону України «Про порядок проведення реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та місті Києві» [Електронний ресурс].— Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20111005_646.html.
18. Наказ МОЗ України від 08.05.2009 № 312 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання» [Електронний ресурс].— Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090508_312.html.
19. Наказ МОЗ України від 12.09.2008 № 522/51 «Про затвердження Концепції розвитку вищої медичної освіти в Україні» [Електронний ресурс].— Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20080912_522.html.
20. Наказ МОЗ України від 15.08.2011 № 512 «Про затвердження Методичних рекомендацій з прогнозування потреби закладів охорони здоров'я України у медичних кадрах на довгострокову перспективу» [Електронний ресурс].— Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110815_512.html.
21. Освіта на експорт [Електронний ресурс] / Україна-Бізнес. Видавничий дім.— Режим доступу: <http://www.ukrbizn.com/headline/153-osvta-na-eksport.html>.
22. Позитивний досвід реформування галузі охорони здоров'я регіонів [Електронний ресурс] / Дані Українського

- інституту стратегічних досліджень МОЗ України.— Режим доступу: http://uiiph.kiev.ua/uploads/regiony_reform_galuzi/kyiv.pdf.
23. Попченко Т.П. Щодо кадрової політики у реформуванні вітчизняної сфери охорони здоров'я [Електронний ресурс] / Аналітична записка Національного інституту стратегічних досліджень при Президентіві України.— Режим доступу: <http://www.niss.gov.ua/articles/808/>.
 24. Роль управління кадровими ресурсами у покращенні результатів діяльності системи охорони здоров'я України: Посібник (Підготовлено в рамках проекту Європейського Союзу «Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні»).— К., 2009. — 72 с.
 25. Слабкий Г.О. Кадрова політика [Електронний ресурс] / Дані Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України.— Режим доступу: <http://www.uiiph.kiev.ua/index.asp?p=information&s=2>.
 26. Степаненко В.І., Короленко В.В. Структура організації надання дерматологічної та венерологічної допомоги у провідних країнах світу в аспекті перспектив реформування дерматовенерологічної служби в Україні // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 1 (44).— С. 10—18.
 27. Степаненко В.І., Короленко В.В. Телемедицина, теледерматологія: реалії та перспективи в Україні // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 4.— С. 19—24.
 28. Томилині С.А. Демографія і соціальна гігієна.— К.: Межрегіональний видавельський центр «Медінформ», 2007.— 420 с.
 29. Україна — донор медичних кадрів для багатьох країн [Електронний ресурс].— Режим доступу: <http://health.unian.net/ukr/detail/223513>.
 30. Україна перетворюється на країну-донора медичних кадрів (МОЗ України) [Електронний ресурс].— Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20080624_0.html.

В.В. Короленко, В.І. Степаненко, А.І. Хара, Р.М. Исаєнко, О.І. Ременник,
Т.П. Авраменко, Е.І. Петрова, А.П. Волосовець, В.В. Лазорышинець

Проблеми государственного управления дерматовенерологической службой в процессе реформирования отечественной системы здравоохранения

Система здравоохранения граждан, ее модернизация и оптимизация являются одними из важнейших функций современного украинского государства. Основной целью реформ в сфере здравоохранения Украины согласно Программе экономических реформ на 2010—2014 года «Зажиточное общество, конкурентоспособная экономика, эффективное государство» является улучшение здоровья населения, обеспечение равного и справедливого доступа всех граждан к медицинским услугам надлежащего качества. Важное место в процессе реформирования системы здравоохранения принадлежит оптимизации структуры и функций дерматовенерологической службы.

Цель работы — рассмотреть проблему управления кадровыми ресурсами дерматовенерологической службы в условиях реформирования сферы здравоохранения Украины с учетом реальной возможности размежевания предоставления дерматовенерологической помощи между поставщиками первичного уровня медпомощи (врачами общей практики — семейной медицины) и поставщиками вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медпомощи (врачами-дерматовенерологами и врачами-дерматовенерологами детскими) и координирование взаимодействия между этими уровнями.

Методы. Абстрактно-логический — для обоснования концепции кадровой политики в системе здравоохранения; компаративный анализ — для сравнения тенденций формирования, использования и развития кадровых ресурсов здравоохранения между регионами Украины, специальностями, возрастными когортами; системный анализ — для комплексного изучения кадровой политики в дерматовенерологической службе и поиска ее проблемных вопросов.

Результаты. Установлено, что основными проблемами кадрового потенциала дерматовенерологической службы являются недостаточная укомплектованность и обеспеченность медицинскими кадрами; увеличение количества медицинских работников пенсионного возраста; отраслевая и региональная диспропорциональность кадрового обеспечения; проблемы повышения уровня квалификации медицинских кадров; нормативно-правовое обеспечение кадровой политики области и создания мотивационных стимулов для персонала; проблемы рационального использования кадровых ресурсов сферы здравоохранения; проблемы подготовки кадров для дерматовенерологической службы.

Выводы. Реформируемая в настоящее время система здравоохранения должна прежде всего удовлетворять потребности населения в эффективной медицинской помощи всех уровней, для обеспечения которой необходимо достаточное количество качественно подготовленных и мотивированных медицинских работников. На достижение этой цели направлена общая работа Министерства здравоохранения

нення України, Национальной академии медицинских наук Украины, медицинских университетов, региональных органов здравоохранения и профессиональных медицинских объединений. В связи с этим украинская дерматовенерологическая помощь, в частности стационарная, нуждается в глубоком и объективном медико-социальном аудите. Необходимым условием гармонического развития дерматовенерологической службы является адекватное кадровое ее обеспечение с учетом изменений в структуре предоставления соответствующей помощи на разных уровнях, а также эффективного их координирования на протяжении всего медицинского маршрута пациента.

V.V. Korolenko, V.I. Stepanenko, O.I. Khara, R.M. Isaienko, O.I. Remennyk,
T.P. Avramenko, K.I. Petrova, O.P. Volosovets, V.V. Lazoryshynets

Problems of public administration of dermato-venereologic service during reforming of native health care system

The health care system, its modernization and optimization are among the most important functions of Ukrainian state at present. The main goal of the reforms in the field of Health, according to the Program of economic reforms for 2010–2014 «Prosperous society, competitive economy, effective state», is to improve the health of the population, ensure equal and fair access for all citizens to health services of proper quality. Important role in the health sector reform is attributed to optimizing the structure and functions of dermato-venereologic service.

Objectives. The aim of this work is to address the issue of human resources management of dermato-venereological services during health reform in Ukraine, taking into account the real possibility of dividing dermato-venereological care provision into providers of primary medical care (general practitioners), providers of secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care (dermatovenerologists and pediatric dermatovenerologists), as well as coordinating interaction between these levels.

Methods. Abstract-logical method – for supporting the concept of personnel policy in the health care system; comparative analysis – for comparing trends in the formation, use and development of human resources for health sphere between regions of Ukraine, specialties, age cohorts; system analysis – for a comprehensive study of personnel policy in the dermato-venereological service and search of its problematic issues.

Results. It has been found that the major problems of human resources of dermato-venereological service are: insufficient staffing and provision of health-care workers; growth in the number of health workers of retirement age; sectoral and regional disproportion of staffing; problem of improving the professional skills of medical personnel; regulatory support of personnel policy and creation of incentives for staff motivation; problems of rational use of human resources in health care sector; problems of personnel training for dermato-venereological service.

Conclusions. Current reform of the health care sector should primarily meet the needs of the population in effective medical care at all levels, which requires sufficient number of trained and motivated health workers. The common work of the Ministry of Health of Ukraine, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, medical universities, regional health authorities and professional medical associations is aimed at achieving this goal. Therefore Ukrainian dermato-venereological care, especially in-patient, needs a deep and objective medical and social audit. A necessary condition for the harmonious development of dermato-venereological service is adequate staffing with consideration of changes in the structure of the provision of the assistance at various levels, as well as their effective coordination throughout the patient's medical route.



С.В. Дмитренко

Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Епідеміологічні аспекти іхтіозу в популяції Вінницької області

Ключові слова

Епідеміологія, іхтіоз, дослідження.

Епідеміологія іхтіозу як найпоширенішої групи генетичних хвороб із дефектом ороговіння та ураженням певних ділянок шкіри або всього шкірного покриву має певні національні та расові особливості. Але загалом можна констатувати, що вульгарний іхтіоз (95 % усіх типів іхтіозу) — найпоширеніша моногенна патологія у людини, яка зустрічається з частотою 1 : 2500 — 1 : 5000 населення [2].

Різномірні дані щодо епідеміології іхтіозу в різних країнах та регіонах не завжди відповідають реальній картині, що пояснюється різними підходами до статистичного обліку цієї патології, і навіть у межах однієї країни та генетично спорідненої популяції можуть суттєво відрізнитися, а тому потребують ретельного вивчення [3].

Надзвичайно актуальним є точний облік хворих на іхтіоз, враховуючи поліморфність клінічної картини цієї хвороби та гетерогенність перебігу. Іхтіоз значно погіршує якість життя багатьох пацієнтів і вимагає тривалого та дорогого лікування, яке нерідко є малоефективним, навіть у разі застосування сучасної терапії. Отримані дані оцінки поширеності цієї патології дають можливість прогнозувати обсяг надання медичної допомоги та оптимізувати фінансування медичного забезпечення.

Мета роботи — оцінити епідеміологію іхтіозу в популяції Вінницької області.

Матеріали та методи

Проаналізовано звіти дерматологів Вінницької області і м. Вінниці щодо захворюваності на іхтіоз за період 2010—2011 років. У дослідження було включено випадки, які пройшли верифікацію

в обласному шкірно-венерологічному диспансері. Хворі перебували на обліку в дерматолога та отримували лікування згідно з протоколами надання медичної допомоги населенню МОЗ України (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090508_312.html).

Дані про населення Вінницької області та окремих районів взято станом на 01.01.2012 (за інформацією Головного управління статистики у Вінницькій області) (<http://www.vous.vin.ua>).

Результати та обговорення

Отримані дані продемонстрували неоднорідність поширеності іхтіозу в різних районах Вінницької області (табл. 1).

Цікавим виявився факт дисбалансу даних офіційної статистики за статтю хворих — практично в усіх районах області зафіксовано суттєве переважання серед пацієнтів чоловіків. Це можна пояснити не перебігом хвороби, оскільки іхтіоз не має гендерних особливостей, а скоріше недостатнім діагностуванням захворювання у жінок.

Варто зазначити, що у двох районах області — Чернівецькому і Калинівському — хворих на іхтіоз офіційно не зареєстровано. Це потребує подальшого дослідження та, знову ж таки, вказує на неефективність діагностики і недостатню пильність лікарів щодо цієї патології.

Також важливим показником є поширеність іхтіозу серед дорослого населення регіону та окремих районів, яка також виявилася доволі неоднорідною (табл. 2).

Враховуючи саме необ'єктивність даних щодо кількості хворих в окремих районах, як зазначено вище, поширеність іхтіозу оцінено лише в се-

Таблиця 1. Захворюваність на іхтіоз у популяції Вінницької області

Район	Чоловіки	Жінки	Діти
Барський	6	3	2
Бершадський	17	4	3
Вінницький	27	4	3
Гайсинський	5	—	—
Жмеринський	5	1	1
Іллінецький	8	—	—
Калинівський	—	—	—
Козятинський	26	—	—
Крижопільський	9	4	—
Липовецький	3	—	—
Літинський	13	12	4
Могилів-Подільський	4	1	1
Мурованокуриловецький	9	1	1
Немирівський	7	3	—
Оратівський	7	2	—
Піщанський	7	2	—
Погребищенський	11	4	9
Теплицький	5	—	—
Тиврівський	1	1	—
Томашпільський	2	1	1
Тростянецький	3	1	—
Тульчинський	18	6	8
Хмільницький	28	6	7
Чернівецький	—	—	—
Чечельницький	1	—	1
Шаргородський	3	1	—
Ямпільський	5	2	—
м. Ладижин	6	—	2
м. Вінниця	16	10	50
ЗАГАЛОМ	250	53	33

Таблиця 2. Поширеність іхтіозу серед населення Вінницької області

Район	Хворі	Населення, тис.	Поширеність
Барський	11	54,1	
Бершадський	24	62,1	
Вінницький	34	76,3	
Гайсинський	5	58,8	
Жмеринський	7	36,0	
Іллінецький	8	38,6	
Калинівський	—	59,6	
Козятинський	26	41,4	
Крижопільський	13	39,6	
Липовецький район	3	34,6	
Літинський	29	39,69	
Могилів-Подільський	6	66,5	
Мурованокуриловецький	11	27,2	
Немирівський	10	51,2	
Оратівський	9	22,7	
Піщанський	9	21,9	
Погребищенський	24	32,0	
Теплицький	5	30,1	
Тиврівський	2	43,8	
Томашпільський	4	34,8	
Тростянецький	4	37,2	
Тульчинський	34	57,6	
Хмільницький	41	54,0	
Чернівецький	—	23,0	
Чечельницький	2	22,7	
Шаргородський	4	58,8	
Ямпільський	7	41,9	
м. Ладижин	8	24,1	
м. Вінниця	86	369,0	
ЗАГАЛОМ	426	1627,1	1 : 3819

редньому по Вінницькій області. Але навіть за таким показником (1 : 3819) можна констатувати, що цифри відповідають поширеності іхтіозу у споріднених генетичних популяціях.

Поширеність іхтіозу, наприклад, у Харківській області становила 1 : 3890, серед населення європейської частини Росії — 1 : 7700, в Удмуртії — 1 : 2457 [5]. Однак в Удмуртії є певні розбіжності в поширеності іхтіозу, а саме: 1 : 5050 — се-

ред усього населення, 1 : 3046 — серед удмуртів, 1 : 4922 — в інших популяціях Росії [1].

Аналізуючи джерела літератури, важливо зазначити, що дані по інших регіонах України є поодинокими, наводиться лише загальна кількість зареєстрованих генодерматозів або відсоткові показники, за якими неможливо верифікувати точну кількість хворих [4]. Причиною цього слід вважати недостатнє діагностування іхтіозу в

первинній ланці надання медичної допомоги внаслідок необізнаності лікарів загальної практики та недостатньої пильності лікарів інших спеціальностей щодо цього захворювання.

Повноцінна та якісна діагностика дасть змогу ефективно контролювати ситуацію щодо захворюваності на іхтіоз, прогнозувати обсяг надання медичної допомоги, виявити групу ризику, проводити профілактику ускладнень, що може суттєво покращити якість життя пацієнтів.

Епідеміологічне дослідження реальної кількості хворих на іхтіоз у Вінницькій області дасть змогу спрогнозувати фінансові витрати на надан-

ня необхідної медичної допомоги в рамках сучасних протоколів, затверджених МОЗ України.

Висновки

Іхтіоз є поширеним генодерматозом у Вінницькій області (1 : 3819). За офіційними даними, серед хворих переважають чоловіки.

За результатами дослідження можна припустити, що діагностування іхтіозу в регіоні недостатнє.

Перспективою подальших досліджень є проведення скринінгу з метою виявлення хворих на іхтіоз у Вінницькій області.

Список літератури

1. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Осипова Е.В. и др. Популяционная генетика наследственных болезней в Удмуртской республике // Вестн. Удмуртского ун-та.— 2009.— № 43, вып. 1.— С. 43—57.
2. Рыжко П.П., Федота А.М., Воронцов В.М. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, ихтиоз, псориаз.— Х.: Харьков, 2004.— 330 с.
3. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 544 с.: илл.
4. Федорич П.В., Баранова О.А., Довгошея П.В. Аналіз результатів огляду призовників і допризовників міста Києва на дерматовенерологічну патологію у 2002 році // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 1.— С. 49—52.
5. Федота А.М., Рыжко П.П., Воронцов В.М. и др. Генетико-эпидемиологическое исследование населения малых городов и сел Харьковской области // Медицина сьогодні і завтра.— 2010.— № 2—3 (47—48).— С. 123—128.
6. <http://www.vous.vin.ua>.
7. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090508_312.html.

С.В. Дмитренко

Эпидемиологические аспекты ихтиоза в популяции Винницкой области

Цель работы — оценить эпидемиологию ихтиоза в популяции Винницкой области.

Материалы и методы. В статье представлены результаты оценки эпидемиологии ихтиоза в популяции Винницкой области за период 2010—2011 годов. В исследование включались случаи, прошедшие верификацию в областном кожно-венерологическом диспансере.

Результаты и обсуждение. Полученные данные сопоставлены с результатами других исследований. Выявлено преобладание среди больных ихтиозом жителей города Винницы, особенно среди мужчин.

Выводы. Ихтиоз является распространенным генодерматозом в Винницкой области (1 : 3819). По официальным данным, среди больных преобладают мужчины. По результатам исследования можно предположить, что диагностирование ихтиоза в регионе недостаточно.

S.V. DMITRENKO

Epidemiological aspects of ichthyosis in the population of Vinnitsa region

The aim of the work was to assess the epidemiology of ichthyosis among the population of Vinnitsa region.

Materials and methods. The paper presents the results of evaluation of epidemiology of ichthyosis in the population of Vinnitsa region for the period of 2010—2011. The study included cases which were verified in the regional dermatovenerologic dispensaries.

Results and discussion. A comparison of the data with other studies is conducted. Predominance of Vinnitsa residents, especially men, was revealed among patients with ichthyosis.

Conclusions. Ichthyosis is a common henodermatom in Vinnitsa region (1 : 3819). According to official figures, among patients is dominated by men. The study suggests that the diagnosis of ichthyosis in the region is not enough.



Е.П. Шевченко

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Характеристика генотипов вируса папилломы человека при смешанных урогенитальных инфекциях у женщин

Ключевые слова

Вирус папилломы человека (ВПЧ), высокоонкогенные типы, смешанные урогенитальные инфекции, условно-патогенные и патогенные микроорганизмы.

В последнее десятилетие прослеживается тенденция возрастания значения некоторых вирусных агентов, в частности вируса папилломы человека (ВПЧ), вируса простого герпеса, цитомегаловируса, в этиологии возникновения урогенитальных инфекций. В многочисленных публикациях акцентируется также внимание на повышении уровня микст-инфекционного поражения слизистых оболочек мочепоолового канала этими вирусами в сочетании с рядом патогенных бактерий, а также на особенностях взаимосвязей инфекционных агентов [1, 2].

На современном этапе папилломавирусная инфекция из урогенитальных инфекций занимает одно из ведущих мест по распространенности, особенно среди сексуально активной возрастной категории населения [9].

Вирус папилломы человека имеет тропизм к эпителиальным клеткам и способен к воспроизведению исключительно в ядрах клеток хозяина. Клинические проявления папилломавирусной инфекции (ПВИ) мочепооловых органов очень вариабельны. В настоящее время выделяют остроконечные кондиломы, папиллярные разновидности кондилом (с выраженным экзофитным ростом), а также плоские и инвертированные (внутриэпителиальные) кондиломы с эндофитным псевдоинвазивным ростом. Идентифицировано более 100 типов ВПЧ, из которых четверть поражает женскую половую систему. Типы ВПЧ, поражающие аногенитальную область, разделяют по степени онкогенного риска (высокая,

средняя и низкая). ВПЧ типов 6, 11, 36, 42, 43, 44, 46, 47, 50 могут вызывать незначительные или пограничные изменения ядер клеток, тогда как ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 являются основным этиологическим фактором предраковых и раковых поражений шейки матки [7].

В эпидемиологических исследованиях папилломавирусной инфекции было убедительно показано социальную значимость и опасность поражения ВПЧ ано- и урогенитальной сферы, а также недостаточность клинико-лабораторной базы диагностических исследований при этой инфекции.

Вирионы ВПЧ не имеют оболочки, диаметр их равен 50–55 нм. Геном представлен двуспиральной кольцевидно скрученной ДНК. В процессе репликационного цикла экспрессируется от 8 до 10 белковых продуктов. Наиболее важным с точки зрения онкопотенциала вируса папилломы человека являются ранние белки E6, E7.

Папилломавирусная инфекция протекает в два этапа (стадии): репродуктивного размножения и интегративной инфекции, при которой ДНК вируса встраивается в геном зараженных клеток. Если первая стадия обратима и чаще всего завершается спонтанной ремиссией, то вторая в большинстве случаев заканчивается развитием опухоли [10]. Установлено, что интеграция ДНК ВПЧ в геном эпителиальных клеток слизистой оболочки и кожи сопровождается активным синтезом онкобелков вируса — E6 и E7, то есть их

обнаружение в цервикальных пробах однозначно свидетельствует о начале процесса малигнизации эпителиоцитов, содержащих интегрированную копию генома ВПЧ. Мишенью для ВПЧ являются клетки базального слоя плоского эпителия, которые становятся доступными для внедрения вируса при микротравмах слизистой оболочки, преимущественно в зоне трансформации. Репликация и развитие вируса продолжается по мере созревания эпителиальных клеток и продвижения их к поверхности эпителиального пласта.

Поражения могут протекать латентно, встречается также бессимптомное носительство. При бессимптомной форме инфекции происходит только репликация вируса в клетки. Несмотря на то, что вирус проходит полный инфекционный цикл с возможностью заражения другого человека при половом контакте, морфологические изменения в гистологических и цитологических препаратах практически не отмечаются. Чаще при такой транзитной форме инфекции вирус исчезает в течение нескольких месяцев, возможно, вследствие высокого иммунного ответа. Результатом трансформирующего действия ВПЧ могут быть внутриэпителиальные поражения (дисплазия, внутриэпителиальный рак) и инвазивный рак.

Считается, что формирование в шейке матки непрерывного патологического процесса «цервикальной интраэпителиальной неоплазии» (CIN) происходит путем смены фаз: CIN I, CIN II, CIN III [6]. На первой стадии неоплазии (CIN I) наблюдается активная репликация вируса и его бессимптомное выделение. Превращение в инвазивный рак происходит с очень высокой частотой и, как правило, сопровождается интеграцией вирусной ДНК в геном клетки хозяина. Однако даже в интегрированной форме вирусный геном может быть функционально неактивным и активироваться под влиянием ряда экзогенных факторов, в том числе с урогенитальными инфекциями. Наиболее существенным является сочетание с бактериальным вагинозом, урогенитальным микоплазмозом, хламидиозом, цитомегаловирусной и герпетической инфекциями. Микстинфекция также влияет на клиническое течение заболевания и требует дифференцируемой терапии [3].

Без лечения ВПЧ может спонтанно инволютировать (в 90 % случаев), длительно персистировать или увеличиваться в размере и количестве, трансформируясь в рак (10 %). Рак *in situ* без лечения переходит в инвазивный рак в 36 % случаях за 3,8–5,7 года [10].

Прогноз папилломавирусной инфекции зависит от типа обуславливающих их ВПЧ, сопутст-

вующих заболеваний, включая инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Современные эпидемиологические данные указывают на то, что наличие, по меньшей мере, одной, а, возможно, и нескольких ИППП ускоряет развитие цервикальной дисплазии и является фактором риска инвазивного цервикального рака. Если ВПЧ-16 обычно приводит к развитию плоскоклеточного рака, то ВПЧ-18 вызывает аденокарциному шейки матки — форму рака с очень неблагоприятным прогнозом. Неблагоприятным прогностическим фактором является и молодой возраст пациенток [5].

В настоящее время наиболее эффективной методологией, позволяющей детектировать и типировать вирус папилломы человека, является полимеразная цепная реакция (ПЦР) [1]. Созданные в России тест-системы «АмплиСенс ВПЧ ВКР Скрин» и «АмплиСенс ВПЧ ВКР Генотип» обеспечивают диагностику с чувствительностью 87,6 и 86,5 % соответственно [4].

Цель работы — определить частоту выявляемости генотипов ВПЧ высокого риска онкогенности и процентное соотношение его выявляемости в сочетании с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами у женщин репродуктивного возраста при различной урогенитальной патологии.

Материалы и методы

В отделе ДНК-технологий клинической лаборатории Александровской клинической больницы г. Киева в период 2009–2011 гг. было обследовано 1888 пациенток фертильного возраста от 17 до 46 лет (средний возраст составлял 28 лет) на наличие ДНК ВПЧ высокого риска онкогенности типов 16, 31, 33, 35, 18, 39, 45, 59, 52, 56, 58, 66 в отделяемом из мочевого канала. Для исследования использован набор реагентов «АмплиСенс» ВПЧ ВКР Генотип — EPh» производства ЦНИИ эпидемиологии (Москва). Амплификацию проводили с помощью термоциклера «Терцик» фирмы «ДНК — технология» (Россия) и амплификатора Corbett Research (Австрия). Наличие ДНК *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*, CMV, HSV, *G. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis* определяли с наборами производства ЦНИИ эпидемиологии (Москва). Детекцию продуктов амплификации на наличие папилломавирусов и трихомонад проводили в агарозном геле с последующей визуализацией при помощи гель-документирующей системы DNA-analyzez. Остальные инфекционные агенты определяли с помощью детектора АЛА 1/4 с флюоресцирующим сигналом по конечной точке.

Результаты и обсуждение

Исследования позволили выявить ДНК папилломавируса у 820 (43,4 %) из 1888 обследованных женщин. ПЦР-анализ с типированием ВПЧ показал, что у пациенток в разном проценте случаев выявлялись 12 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66). Исследования позволили также проследить распространенность ПВИ с последующим генотипированием. Самыми распространенными типами ВПЧ высокой степени онкогенности были 56-й (29,5 %) и 16-й (25,5 %), а тип 18 был выявлен у 13,9 % обследованных пациенток. Генотипы 33, 39, 45, 58, 59 зарегистрированы в единичных случаях, в частности от 0,2 до 0,9 %, а генотипы 31, 35, 52, 66 занимали промежуточное место (от 1,9 до 3,0) (таблица).

Анализ результатов ДНК-исследования ВПЧ высокого риска онкогенности свидетельствовал, что некоторые пациентки были заражены не одним типом папилломавируса, а двумя или даже несколькими. Так, из 820 обследованных инфицированных ВПЧ пациенток у 650 (60,8 %) выявлен один тип папилломавируса высокого риска онкогенности. В 141 (13,2 %) случае обнаружены два генотипа ДНК ВПЧ в различных комбинациях. Три генотипа ДНК ВПЧ установлены у 26 (2,4 %) обследованных, а четыре — у 3 (0,2 %) женщин (рис. 1).

У обследованных женщин отмечены различные сочетания некоторых генотипов ВПЧ высокого риска онкогенности, однако определенные комбинации встречались достаточно часто. Так, из обнаруженных в одном организме двух высокоонкогенных типов ВПЧ в 48 случаях установлены генотипы 16 и 56; в 36 случаях — генотипы 18 и 56; в 25 случаях — генотипы 16 и 18; в 7 случаях — генотипы 16 и 35. Кроме того, в 15 случаях зарегистрирована комбинация трех высокоонкогенных генотипов ВПЧ, в частности 16, 18 и 56.

Учитывая, что папилломавирусная инфекция в сочетании с другими ИППП может ускорять развитие инвазивного цервикального рака, пациентки с ВПЧ были также обследованы на наличие других патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Из 820 женщин с ВПЧ высокого онкогенного типа исследования на смешанные урогенитальные инфекции прошли 607. У 74 (12,2 %) пациенток сопутствующие урогенитальные инфекции не выявлены, у остальных 533 (87,8 %) — ВПЧ сочетался с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. В частности, отмечались значительные ассоциации с условно-патогенными микроорганизмами: *U. urealyticum* — 206 случаев (38,6 %), *G. vaginalis* — 148 (27,7 %), *M. hominis* — 114 (18,8 %). Реже микст-инфекции выявлялись с другими вирус-

Таблица. Распределение выявленных генотипов ВПЧ у обследованных женщин

Тип ВПЧ высокого риска онкогенности	Абсолютное количество положительных результатов	Процент встречаемости (по мере убывания)
56	242	29,5
16	185	25,5
18	144	13,9
35	25	3,0
31	24	2,9
66	22	2,6
52	16	1,9
45	8	0,9
59	5	0,6
33	4	0,4
35	3	0,3
58	3	0,3

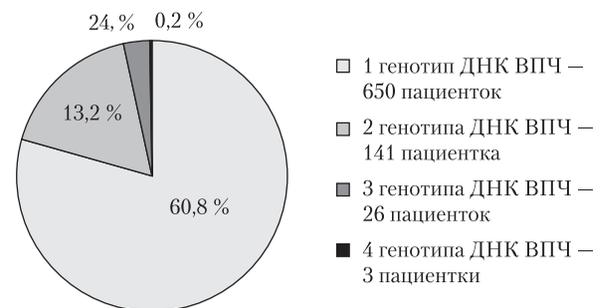


Рис. 1. Генотипы ДНК ВПЧ, установленные у 820 обследованных женщин

ными инфекциями: первым и вторым типами вируса простого герпеса (HSV) — 14 (2,3 %) пациенток, цитомегаловирусом (CMV) — 16 (3,0 %). Сочетанность с абсолютными патогенами распределилась следующим образом: *C. trachomatis* — 37 (6,9 %) женщин, *T. vaginalis* — у 52 (9,7 %), *M. genitalium* — у 15 (2,8 %). У двух пациенток выявлена ассоциация ВПЧ с гонорейной инфекцией (0,3 %) (рис. 2).

Выводы

У 820 (43,4 %) из 1888 женщин молодого репродуктивного возраста при обследовании методом ПЦР-анализа установлена ДНК ВПЧ.

Среди высокоонкогенных типов ВПЧ, выделенных из клеток мочевого канала обследованных, самыми распространенными были гено-

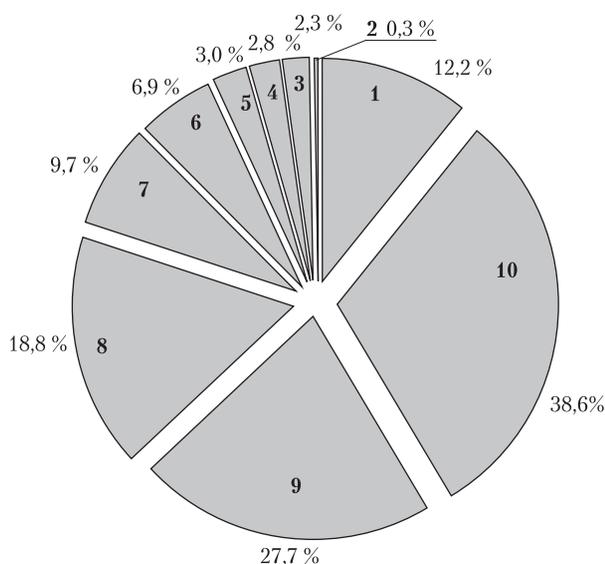


Рис. 2. **Діагностовані асоціації ВПЧ з іншими патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами**

1 — HPV; 2 — HPV, N. gon.; 3 — HPV, HSV; 4 — HPV, M. gen.; 5 — HPV, CMV; 6 — HPV, Ch. tr.; 7 — HPV, T. vag.; 8 — HPV, M. hom.; 9 — HPV, G. vag.; 10 — HPV, Ur. ur.

типи 56 (29,5 %), 16 (25,5 %) і 18 (13,9 %). Генотипи 33, 39, 45, 58, 59 встановлені в єдиничних

случаях (від 0,2 до 0,9 %), генотипи 31, 35, 52, 66 займали проміжне місце (від 1,9 до 3,0 %).

Інфікування одним типом ВПЧ високого ризику онкогенності відзначено у 650 (60,8 %) з 820 обстежених, двома типами ВПЧ — у 142 (13,2 %), трьома типами ВПЧ — у 26 (2,4 %).

Папіломавірус частіше за все поєднувався з іншими урогенітальними інфекціями. Без асоціацій виділена ДНК ВПЧ у 74 пацієнтів (12,2 %). Серед асоційованих з папіломавірусом умовно-патогенних мікроорганізмів виділялися наступні: *U. urealyticum* — 38,6 %, *G. vaginalis* — 27,7 %, *M. hominis* — 18,8 %. Рідше микст-інфекції асоціювалися з вірусами герпесу: CMV — 3,0 %, HSV — 2,3 %, а також абсолютними патогенами: *C. trachomatis* — 6,9 %, *T. vaginalis* — 9,7 %, *M. genitalium* — 2,8 %. У двох клінічних випадках виявлено поєднання ВПЧ з гонорейною інфекцією — 0,3 %.

Аналіз результатів досліджень вказує на доцільність проведення при ПВЧ комплексного клініко-лабораторного обстеження на наявність інших урогенітальних інфекцій, що дозволяє проводити диференційовану терапію.

Список літератури

1. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем.— М.: БИНОМ, 2007.— С. 255—265.
2. Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. В.А. Молочкова, О.И. Иванова, В.В.Чеботарева.— М.: Медицина, 2006.— С. 496—515.
3. Кисина В.И., Новикова Н.Г., Михалко О.Е. и др. Роль бактериальных и вирусных агентов в патогенезе фоновых и диспластических процессов слизистой оболочки шейки матки и влагалища // Вестн. дерматол.— 2002.— № 2.— С. 40—45.
4. Кувєда Д.А., Шипулина О.Ю. Разработка и апробация тест-систем для генотипирования вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска на основе мультипраймаерной ПЦР в реальном времени (ПЦР РВ) // Сб. трудов 5-й Всерос. науч.-практ. конференции «Генодиагностика инфекционных болезней».— М., 2004.
5. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папилломы в канцерогенезе шейки матки // Совр. онкология.— 2003.— № 1.— С. 7—10.
6. Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И., Молочков А.В. Генитальные вирусные инфекции.— М.: БИНОМ, 2009.— С. 108—172.
7. Титмуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас / Пер. с англ.; под ред. Н.И. Кондрикова.— М.: Практическая медицина, 2009.— С. 107—112.
8. Шабалова И.П., Касоян К.Т. Цитологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. 3-е издание. Исправленное и дополненное.— М., Тверь: Триада, 2010.— С. 108—123.
9. Baner H., Ting Y., Creer C. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by PCR — based method // JAMA.— 1999.— Vol. 265.— P. 472—477.
10. Rubin S.C., Hoskin N.J. et. al. Cervical cancer and preinvasive neoplasia.— Philadelphia: Lippincott—Raven Publishers, 1996.— 482 p.

О.П. Шевченко

Характеристика генотипів вірусу папіломи людини при змішаних урогенітальних інфекціях у жінок

Представлено результати дослідження з виявлення ДНК високоонкогенних типів вірусу папіломи людини в жінок репродуктивного віку, поширеність генотипів та поєднання їх з іншими патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами.

Методом ПЛР з 1888 жінок репродуктивного віку у 820 (43,4 %) виявлено ДНК ВПЛ. Серед високоонкогенних типів ВПЛ найпоширенішими були типи 56 (29,5 %), 16 (25,5 %) і 18 (13,9 %). Генотипи 33, 39, 45, 58, 59 встановлено в поодиноких випадках (від 0,2 до 0,9 %), генотипи 31, 35, 52, 66 посіли проміжне місце (від 1,9 до 3,0 %).

Найчастіше папіломавірус поєднувався з умовно-патогенними мікроорганізмами: *U. urealyticum* — 38,6 %, *G. vaginalis* — 27,7 %, *M. hominis* — 18,8 %. Рідше мікст-інфекції спостерігалися з вірусами герпесу: CMV — 3,0 %, HSV — 2,3 %, а також абсолютними патогенами: *C. trachomatis* — 6,9 %, *T. vaginalis* — 9,7 %, *M. genitalium* — 2,8 %. У двох клінічних випадках встановлено поєднання ПВЛ з гонорейною інфекцією — 0,3 %.

Доведено доцільність проведення при ПВЛ клініко-лабораторних досліджень на наявність інших уrogenітальних інфекцій, що дасть змогу проводити диференційовану терапію.

E.P. Shevchenko

Characterization of genotypes of human papilloma virus with mixed urogenital infections in women

The article presents the results of the study to detect DNA of oncogenic types of human papilloma virus in women of reproductive age. Prevalence of genotypes and their combination with other pathogens and conditionally pathogenic microorganisms.

DNA of HPV was detected by PCR method in 820 (43.4 %) out of 1888 women of reproductive age. Among the highly oncogenic HPV types the most common were types 56 (29.5 %), 16 (25.5 %) and 18 (13.9 %). Genotypes 33, 39, 45, 58, 59 were found in rare cases (0.2 to 0.9 %), genotypes 31, 35, 52, 66 took an intermediate position (from 1.9 to 3.0 %).

Often papillomavirus was combined with conditional pathogens: *U. urealyticum* — in 38.6 %, *G. vaginalis* — in 27.7 %, *M. hominis* — in 18.8 %. Less often mixed infections were observed with herpes viruses: CMV — 3.0 %, HSV — 2.3 %, and absolute pathogens: *C. trachomatis* — 6.9 %, *T. vaginalis* — 9.7 %, *M. genitalium* — 2.8 %. In two clinical cases (0.3 %) PVM with gonorrhea infection has been diagnosed.

The feasibility is proved of conducting clinical and laboratory researches of all patients with HPV for the presence of other urogenital infections, which will enable to carry out differential therapy.



О.О. Сизон¹, В.І. Степаненко²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

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

Роль стрес-системи у розвитку артропатичного псоріазу

Ключові слова

Псоріатична хвороба, артропатичний псоріаз, стрес-система, патогенез, клініка, діагностика.

Сьогодні прийнято вважати, що в основі стрес-реакції лежить активація комплексу механізмів, що її реалізують (стрес-реалізаційні системи) та які її обмежують (стрес-лімітаційні системи) [12, 15]. Стрес-система – складний регуляторний комплекс, що координує гомеостаз за звичайних умов і відіграє провідну роль в активації та координації змін внутрішнього середовища організму. Вона складається з центральної та периферичної ланок, які включають компоненти нервової, ендокринної та імунної систем, що забезпечують таким чином загальну адаптивну відповідь організму [11, 14]. Взаємозв'язаний блок гіпоталамуса та гіпофіза, або «ендокринний мозок» [1, 11] є центральною ланкою стрес-реалізаційної системи, а периферична представлена симпатoadреналовою системою та компонентами ендокринної системи (гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникові вісь) [4, 5, 11].

Реакцію організму, що виникає у відповідь на зміни гомеостазу, вперше описав канадський фізіолог Ганс Сельє у 1936 році [16]. Дослідник назвав цей стан стрес-реакцією та охарактеризував її як «загальний адаптаційний синдром», тобто як загальну неспецифічну нейрогуморальну реакцію організму на будь-яку вимогу до нього [15, 16]. Під час подальшого вивчення феномену стресу встановлено, що стрес-реакція виникає при різноманітних патологічних станах (сепсис, опіки, травми, оперативні втручання), супроводжується змінами гормонального статусу та не залежить від виду фізичного стресу [14, 15, 21, 22]. Це підтвердило уявлення про стрес як загальний неспецифічний адаптивний процес.

Як відомо, стрес є провокаційним та обтяжливим фактором перебігу псоріазу у 20–80 % випадків [2, 3, 13]. Однак неврогенна концепція не пояснює всіх випадків і виявів псоріатичної хвороби (ПХ), а тому не може вважатися універсальною теорією походження цієї хвороби. Так, у тяжкі роки війни хворих на псоріаз було менше, ніж у мирний час [2, 3, 17]. У дітей захворювання, особливо артропатичний псоріаз, часто не вдається пов'язати з якимось попереднім нервово-психічним розладом, а різноманітні засоби седативної терапії, зокрема й електросон та гіпно-сугестія, не завжди ефективні й не запобігають рецидиву дерматозу [3, 8, 9]. Крім того, залишається нез'ясованим головне питання: зміни в нервовій системі у пацієнтів з ПХ є причиною хвороби чи її наслідками? Разом з тим відповідний зв'язок між характером захворювання, його тривалістю та вираженістю функціональних порушень різних ділянок нервової системи дає підставу вважати, що в розвитку псоріазу відповідну патогенетичну роль відіграють порушення нейродинаміки.

Не менш актуальним лишається і взаємозв'язок ендокринних та імунних змін з ініціюванням розвитку ПХ. Очевидно, що багаторічний, хронічний перебіг хвороби, особливо її тяжких форм (псоріатичної еритродермії (ПЕ), артропатичного псоріазу (АП)), несприятливо впливає на функції як нервового, так і ендокринного апарату, імунної системи.

Мета роботи – шляхом аналізу особливостей динаміки перебігу ПХ на прикладі розгляду клінічного випадку в анамнезі відстежити причинно-наслідковий механізм загострення, прогресу-

вання чи формування тяжких форм захворювання, зокрема артропатичного псоріазу як суглобового синдрому ПХ, а також змін перебігу шкірних псоріатичних виявів з визначенням ролі стрес-реакції у їхньому розвитку.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувала *пацієнтка М.* 1976 року народження, яка, за анамнестичними даними, хворіє на псоріаз із 2000 року. Обсяг діагностичних заходів визначено згідно з наказом МОЗ України № 312 від 08.05.2009. Окрім того, було досліджено психосоматичний стан хворої, показники деяких обмінних процесів та стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи (рівень кортизолу, АКТГ, цитокіновий профіль, стан імунної системи) на початку прогресування ПХ, зокрема розвитку її тяжких форм — ПЕ та АП, та в періоді ремісії шкірного синдрому ПХ зі сформованим деформуючим псоріатичним артритом (ПсА).

Психічні характеристики обстеженої хворої було досліджено на підставі діагностичної співбесіди, а отримані дані верифіковано з використанням стандартизованих експериментально-психологічних методик визначення рівня невротичних змін за Васерманом, рівня реактивної та особистої тривожності за Спілбергом—Ханіним, рівня самооцінки депресії за шкалою Зунге. За високий, тобто клінічно значущий, рівень невротизації взято показник 60 % та вищий. Рівень тривожності до 30 балів вважали низьким, 31—45 балів — помірним, 46 та вище балів — високим. Високий рівень реактивної тривожності вважали клінічно значущим. Якщо показник за шкалою Зунге становив 50 балів і нижче, діагностували стан «без депресії», 51—59 — «легку депресію», 60—69 — «масковану депресію» або субдепресивний стан, 70 балів і більше — «істинну депресію». Легку, «масковану» та істинну депресію вважали клінічно значущими для перебігу ПХ.

За допомогою відповідних тест-систем визначали показники білкового обміну — вміст загального протеїну, сечовини, альбумінів у сироватці крові, процентне співвідношення білкових фракцій, рівень тимолової проби; ліпідного — вміст загальних ліпідів, β -ліпопротеїдів, тригліцеридів, холестеролу; вуглеводного — концентрацію глюкози, серомукоїдів; активність аланінаміно- та аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), амілази сироватки крові; вміст жовчних пігментів, концентрацію білірубину.

Виявлення рівня субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів у пацієнтки з ПХ визначали відповідно до інструкції з використання діагностиків еритроцитарних для виявлення субпопуляцій Т- і

В-лімфоцитів людини «Анти-СД 3», «Анти-СД 4», «Анти-СД 8», «Анти-СД 16», «Анти-СД 22» ТОВ НВЛ «Гранум» (Харків).

Концентрації загальних імуноглобулінів класів М (IgM) та G (IgG) в сироватці крові визначали шляхом імуноферментного аналізу за допомогою наборів «IgM загальний — ІФА — БЕСТ» та «IgG загальний — ІФА — БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ).

Вміст ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-17, TNF- α у сироватці крові хворої досліджували відповідно до методик та інструкції за допомогою відповідних тест-систем (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ), що базується на «сендвіч-методі» твердофазного імуноферментного аналізу.

Концентрацію АКТГ та кортизолу в плазмі крові визначали з використанням відповідних наборів реагентів «АКТГ (Кортизол) — ІФА — БЕСТ», що ґрунтується на методі твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моноклональних антитіл.

Результати та обговорення

Проаналізуємо особливості перебігу ПХ на прикладі розгляду клінічного випадку в анамнезі з подальшим визначенням ролі стрес-реакції під час загострення, прогресування чи формування тяжких форм захворювання.

Хвора М. звернулася у вересні 2008 року на черговий огляд дерматолога (рис. 1), перебуваючи на диспансерному спостереженні з 2000 року, коли вперше було встановлено діагноз: поширений вульгарний бляшкоподібний псоріаз із помірним ступенем інфільтрації, звичайної, або нетяжкої, форми, стаціонарна стадія, зимовий тип, фоточутливий помірно рецидивний перебіг. Хронічний перебіг асиметричного олігоартриту проксимального міжфалангового зчленування вказівного пальця правої кисті, ФН І—ІІ. Хронічний гастрит, хронічний холецистит.

З анамнезу захворювання та життя відомо, що пацієнтка хворіє на псоріаз із 12 років. Початок захворювання та подальші загострення шкірного патологічного процесу пов'язувала з частими нервовими перенапруженнями, а дистрофічні суглобові зміни вказівного пальця правої кисті — із внутрішньосуглобовою ін'єкцією стероїду (кеналог) з приводу розвитку в 2000 році вираженого запально-ексудативного процесу після алергійної реакції на застосування натрію тіосульфату в комплексній терапії чергового загострення. Хвора на наявність шкідливих звичок не вказувала. Розвивалися часті алергійні реакції на медикаменти (новокаїн, тіотріазолін, саліцилова мазь) та продукти харчування (мед, яйця, арахіс). Спадковість з приводу псоріазу обтяжена по

батьковій лінії. Загострення спостерігала 1 раз на 2 роки в зимовий період, а з 2000 року чіткої періодичності виявив не простежувала. Неодноразово лікувалась амбулаторно та стаціонарно згідно з протоколами. Хвора вказує на незадовільний ефект від застосування метотрексату, рекомендованого як хворобомодифікувальну терапію АП у 2004 році, з чим і пов'язує розвиток дифузної алопеції, суттєвих змін формули крові після місячного прийому препарату. Протягом 7 років неодноразово тривалими курсами приймала натрію диклофенак внутрішньо та зовнішньо; під контролем вмісту електролітів сироватки крові та показників денситометрії проводила лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на покращання метаболізму хрящової тканини із застосуванням базисної профілактичної терапії остеопорозу та додаткових методів корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини (препарати кальцію, біфосфонати, хондропротектори). Періоди загострення тривали від 2 до 3 місяців.

У жовтні 2008 року хвора внаслідок падіння дістала відкриту травму лівого колінного суглоба з подальшим нагноєнням. Перебувала на амбулаторному спостереженні в стаціонарі хірургічного профілю (рис. 2).

У першій половині листопада 2008 року після значного загострення патологічного суглобового та шкірного процесів псоріатичної хвороби (рис. 3 б), які пацієнтка пов'язує із незадовільним загоєнням травми та стресом, направлена в стаціонар ревматологічного профілю. У комплексному лікуванні хворій призначено як базисну терапію комбінацію арави (3 дні по 100 мг на добу, далі — підтримувальна доза по 20 мг) з нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) («Наклофен» 50 мг 2 рази на добу) та плазмафорез (№ 5). Після триденного прийому препаратів та двох сеансів плазмафорезу дерматологічний стан пацієнтки значно погіршився, тому 26 листопада 2008 року їй рекомендовано продовжити лікування під контролем дерматолога.

Хвору М. 27.11.2008 госпіталізовано (рис. 3 б, 4) зі скаргами на масивні висипання на шкірі волосистої частини голови, тулуба, верхніх та нижніх кінцівок, виражений свербіж, стягнення шкіри в ділянках висипання, численні тріщини на згинах великих і малих суглобів, набряк, обмеження та скутість рухів в усіх суглобах, зокрема колінних, підвищення температури до 37,5 °С, погане самопочуття, порушення сну.

Під час огляду на шкірі волосистої частини голови, усіх поверхнях тулуба, верхніх та нижніх кінцівок виявлено масивні, суцільно зливні, набрякло-інфільтративні еритематозні вогнища, на

нижніх кінцівках — з ціанотичним відтінком. Уся поверхня висипань вкрита срібно-білим лущенням, що легко спадає. Псоріатична тріада позитивна. На згинах великих та дрібних суглобів кистей рук, долонях утворилися неглибокі тріщини. Дрібні суглоби кистей верхніх та нижніх кінцівок (особливо праворуч), колінні (особливо ліворуч) суглоби набрякли, деформовані, рухомість у них болісна та обмежена. Уражена над ними шкіра гаряча на дотик. На нігтьових пластинках спостерігаються численні цяткові вдавлення («симптом наперстка»), поперечні борозни. Індекс PASI = 64,2 (площа ураження шкіри — до 90 %).

За результатами клініко-лабораторного обстеження встановлено діагноз: поширений псоріаз (псоріатична еритродермія) з торпідним перебігом і різко вираженим ступенем інфільтрації, дуже тяжка форма, прогресивна стадія, змішаний тип, помірно рецидивний перебіг. Асиметричний псоріатичний поліартрит з домінуючим ураженням периферичних суглобів, швидким прогресуванням, важким перебігом, ФН ІІІ, ФАС 2б. Псоріатична оніходистрофія. Реактивний гепатит.

Отже, псоріаз класифіковано як тяжкий. З урахуванням даних анамнезу, результатів клініко-лабораторного обстеження (табл. 1–3) хворій рекомендовано комбіновану схему лікування із включенням детоксикаційних (реосорбілакт по 200 мл № 2 в/в через день); антигістамінних (дезлоратидин по 1 г 2 рази на добу), седативних засобів; гепатопротектора («Гепабене» по 2 капс. 3 рази на добу); препаратів для покращення мікроциркуляції («Реополіглюкін» 10 % 400 мл № 4 через день з пентоксифіліном 100 в/в; «Солкосерил» 2,0 мл в/м) та симптомомодифікувальних засобів (натрію диклофенак по 75 мг до 2 разів на добу). Хворобомодифікувальну терапію не проводили через непереносимість базисних препаратів та відмову самої пацієнтки від їх застосування у зв'язку з бажанням завагітніти найближчим часом. Як засіб реанімаційної допомоги для зняття гострого запалення застосовували 30 мг преднізолону до 5 днів з подальшим уведенням глюкокортикостероїдів на пошкоджені суглоби шляхом фоноферезу, чергуючи з електроферезом по 5 процедур від 5 до 25 хвилин (допустимо і в активній стадії патологічного суглобового процесу). Після 10–15 днів перерви (у разі стихання запалення) рекомендували лазеро- та магнітотерапію, чергуючи по 5 процедур. Зовнішня терапія — лише вазелін. Лабораторні обстеження проводили в динаміці запропонованого лікування.

У процесі рекомендованої терапії змінені показники загального аналізу крові та біохімічного обстеження хворої майже повністю нормалізува-

Таблиця 1. Динаміка загального аналізу крові

Дата	Еритроцити	Нв, г/л	Лейкоцити	Е, %	П, %	С, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	ШОЕ, мм/год
28.11.2008	$3,7 \times 10^{12}/л$	114	$5,0 \times 10^9/л$	4	3	51	35	7	53
25.12.2008	$3,82 \times 10^{12}/л$	118	$7,2 \times 10^9/л$	3	5	66	21	21	22

лися, окрім рівня ШОЕ, АСТ. Проте результати отриманих даних щодо стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи, незважаючи на клінічну стабілізацію активності псоріатичного шкірно-суглобового процесу, вказували на незадовільне функціонування адаптаційної реакції пацієнтки та необхідність перегляду лікувальних призначень, зокрема адекватної коригувальної терапії.

Пацієнтка провела в дерматологічному стаціонарі 28 ліжко-днів, а під амбулаторним спостереженням перебувала ще до 48 днів (рис. 5 б). Під час лікування спостерігалася така динаміка висипань: зменшення лущення — на 4-й день, зменшення інфільтрації — з 8-го, помітне поблідіння елементів висипки — на 11–12-й, видимий регрес псоріатичних елементів — з 19-го (рис. 5 а). Окрім того, болісність дрібних суглобів нижніх і верхніх кінцівок зменшувалася з 8-го дня, повна рухомість відновлювалася на 15-й день. Пацієнтку направлено на диспансерне спостереження із залишковими явищами вторинної пігментації на ділянках висипань (рис. 5 б–6).

Хворій після завершення стаціонарного лікування рекомендовано санаторно-курортну терапію в місті Немирові та застосування НПЗП у разі потреби. Проведено повну санацію ротової порожнини, тонзилектомію. Під час чергового диспансерного огляду в листопаді 2009 року в пацієнтки спостерігалася повна ремісія як шкірного, так і суглобового синдромів ПХ.

У жовтні 2010 року пацієнтка завагітніла. Спостерігалися гестози як першої, так і другої половини вагітності, виражена анемія, втрата маси тіла. Проте загострення шкірного чи прогресування суглобового патологічних процесів не було (рис. 7). Зі слів хворої, виражене прогресування артропатичного псоріазу з появою чергових псоріатичних бляшок на ліктях спостерігалася через 3–4 тижні після пологів (кесарів розтин) зі швидким розвитком (до 1 місяця) численних деформацій суглобового апарату на початку жовтня 2011 року. Через соціально-побутові проблеми хвора не зверталася по лікарську допомогу. Лікувалася самостійно. На момент її клініко-лабораторного обстеження у вересні 2012 року виявлено асиметричний деформівний псоріатичний поліартрит (у вигляді повних та неповних анкілозів дрібних суглобів верхніх і нижніх кінцівок, скронево-нижньощелеп-

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників

Показник	Норма	Дата	
		28.11.2008	25.12.2008
Альбуміни, %	56,6–66,8	51,5	60,6
Загальний протеїн, г/л	65–85	69,0	76,0
Глобуліни, %	43,4–33,2	48,5	39,4
α ₁ , %	3,5–6,0	4,2	5,8
α ₂ , %	6,9–10,5	12,2	8,0
β, %	7,3–12,5	8,7	9,2
γ, %	12,8–19,0	23,4	16,4
Білірубін загальний, мкмоль/л	8,5–20,8	21,0	17,8
Глюкоза, ммоль/л	3,5–5,7	4,7	4,1
Тимолова проба, од.	0–4	4,6	2,1
АЛАТ, мккат/л	0,028–0,190	0,320	0,190
АСАТ, мккат/л	0,028–0,190	0,250	0,210
Амілаза, мг/год × мл	12–32	17,0	23,0
Сечовина, ммоль/л	2,5–8,3	5,7	5,4
Загальні ліпіди, г/л	3,5–8,0	4,7	5,5
β-ліпопротеїди, од.	35–55	27	35
Тригліцериди, ммоль/л	0,55–1,65	0,98	0,80
Холестерол, ммоль/л	4,65–6,46	7,5	5,0
Серомукоїди, од.	0,13–0,2	0,09	0,13

ного, крижово-клубових зчленувань, гонадоартрозу), ФН I–II. У зв'язку з легким ступенем активності запального суглобового процесу, але вираженою функціональною недостатністю цих суглобів унаслідок деформації, особливо кистей рук та ступень (рис. 8), пацієнтці рекомендовано усунення контрактур шляхом хірургічного втручання. Також слід зазначити, що значення показників стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи не входили в межі коливань норми.



Рис. 1. Пацієнтка М., 1976 р. н., вересень 2008 р.



Рис. 2. Пацієнтка М., 1976 р. н., жовтень 2008 р.



Рис. 3. Пацієнтка М., 1976 р. н., листопад 2008 р.



Рис. 4. Пацієнтка М., 1976 р. н., грудень 2008 р.



Рис. 5. Пацієнтка М., 1976 р. н., грудень 2008 р. — січень 2009 р.

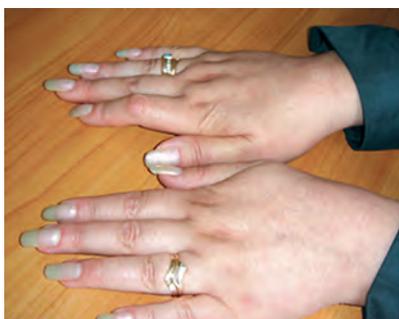


Рис. 6. Пацієнтка М., 1976 р. н., вересень 2008 р. — січень 2009 р.

Проведено дослідження психосоматичного стану хворої та стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи на початку прогресування псоріатичної хвороби, зокрема розвитку її тяжких форм ПЕ та АП (2008 рік), та в періоді ремісії

шкірного синдрому ПХ зі сформованим деформівним псоріатичним поліартритом (2012 рік).

Психоемоційний стан у хворої на початку розвитку тяжких форм ПХ (АП, ПЕ), в стадії ремісії шкірного і сформованого деформівного

Таблиця 3. Динаміка деяких показників стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи

Показник	Результати				Норма	
	28.11.2008		25.12.2008		%	Абс. число, г/л
	%	Абс. число, г/л	%	Абс. число, г/л		
Динаміка деяких показників клітинного імунітету						
Лейкоцити		5,0		7,2		4,0–8,0
Лімфоцити	35		21		18–40	1,2–3,5
CD3/Т-лімфоцити	63	1,10	58	0,88	50–80	0,6–2,5
CD4/Т-хелпери	30	0,53	37	0,56	33–46	0,45–1,20
CD8/Т-цитотоксичні	33	0,58	21	0,32	17–30	0,25–0,75
CD16/натуральні кілери	16	0,28	22	0,33	12–23	0,20–0,50
CD22/В-лімфоцити	18	0,32	25	0,38	17–31	0,20–1,10
Імунорегуляторний індекс (IPI)	1,75		1,76		1,4–2,1	
Динаміка деяких показників гуморального імунітету						
Загальні імуноглобуліни класу М (IgM), мг/мл	2,6		1,8		0,5–2,0	
Загальні імуноглобуліни класу G (IgG), мг/мл	51,4		20,6		5,3–16,5	
Динаміка деяких показників гормональної системи						
АКТГ, пк/мл	128,0		59,8		9–52 (зранку)	
Кортизол, нмоль/л	903,8		281,5		190–690 (зранку)	
Динаміка деяких показників цитокинового профілю						
Інтерлейкін-1β (IL-1β), пк/мл	–4,2		0,7		0–11	
Інтерлейкін-8 (IL-8), пк/мл	215,0		64,8		0–10	
Інтерлейкін-10 (IL-10), пк/мл	38,3		24,6		0–31	
Інтерлейкін-17 (IL-17), пк/мл	–4,4		0,5		0–5	
Туморнекротичний фактор α (TNF-α), пк/мл	18,2		19,8		0–6	

ПсА (під час дворазового опитування в динаміці лікування) та у здорових людей суттєво відрізнявся, зокрема: невротизація у хворої на АП та ПЕ – $74,3 \pm 0,5$, у стадії ремісії шкірного та сформованого деформівного ПсА – $57,4 \pm 0,2$, а у здорових – $4 \pm 0,1$; реактивна тривожність – $48 \pm 0,3$; $32 \pm 0,8$ та $7,8 \pm 0,2$ відповідно; особистісна тривожність – $79,1 \pm 0,9$; $59,1 \pm 0,4$; $7,3 \pm 0,5$ відповідно. Показники якості життя: фізична активність – $34,2 \pm 0,3$, $40,8 \pm 0,5$ у хворої та $96,2 \pm 1,2$ у здорових; соціальна активність – $23,5 \pm 1,7$, $31,7 \pm 1,11$ у хворої та $86,9 \pm 0,3$ у здорових; показник психічного здоров'я – $24,12 \pm 1,7$; $32,3 \pm 1,7$ та $58,9 \pm 1,4$ відповідно. З цих даних випливає, що хвора має значно порушений психоемоцій-

ний стан, який перешкоджає їй у суспільній адаптації та реалізації себе як індивідуума.

У сироватці крові пацієнтки під час чергового обстеження у 2012 році повторно визначено концентрації тригерних цитокинів – IL-1β, IL-8, IL-10, IL-17, TNF-α, стресорних гормонів – АКТГ та кортизолу, стану клітинно-гуморального імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, імунорегуляторний індекс (IPI); рівні IgGM, IgG). Виявлено вірогідне підвищення концентрацій усіх медіаторів стрес-реакції, що свідчить про напруженість стрес-реалізаційних механізмів у хворої, попри клінічну стабілізацію шкірно-суглобового процесу. На нашу думку, в цій ситуації стресовим чинником виступає



Рис. 7. Пацієнтка М., 1976 р. н., листопад 2010 р.



Рис. 8. Пацієнтка М., 1976 р. н., вересень 2012 р.

стійка деформація суглобів і, відповідно, виражена їх функціональна недостатність та знижена самооцінка пацієнтки щодо соціального її значення як особистості (жінки, мами, професіонала). Виражені зміни досліджуваних показників стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи розвинулися як відповідь на травму функціонально-психічного характеру.

Дані наших клінічних досліджень підтверджують активацію стрес-системи при АП [7, 22]. Так, особливо вірогідне підвищення рівнів IL-8, IL-10, TNF- α , АКТГ, кортизолу з одночасно суттєво зниженими рівнями IL-1 β , IL-17. Таким чином, ці показники відіграють неоднозначну роль у розвитку ПХ та її тяжких форм (АП, ПЕ), а їхні різноманітні ефекти потребують подальшого

уточнення. З одного боку, вони викликають запальну реакцію, з іншого боку – сприяють ремоделюванню тканини, регулюють процеси лізису кісткової тканини, формування стійких контрактур суглобового апарату.

На нашу думку, IL-1 β , IL-8, IL-17, TNF- α є ключовими медіаторами стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи. Зазначені цитокіни експресуються переважно в ділянках, що відповідають за вегетативну та ендокринну регуляцію (гіпоталамус, гіпокамп) та здатні модулювати активність гормонотворювальних клітин. Таким чином, активуючись, система IL-1 β , IL-8, IL-17, TNF- α викликає комплексну стрес-реалізаційну реакцію імунонейроендокринної системи.

Рівні кожного з визначених медіаторів імунно-нейроендокринної системи прямо корелювали з тяжкістю дерматологічного стану хворої та ступенем психосоматичних змін, що дає підстави вбачати їхній вплив на перебіг захворювання. Це підтверджує ушкоджувальний вплив надмірної стрес-реакції, яка являє собою тяжкий дистрес із цитотоксичною та проапоптозною дією цитокінів та стресорних гормонів [11, 14, 15], що сумарно відображається на клінічному перебігу ПХ, АП та соціальної адаптації пацієнта. Зв'язок медіаторів стрес-системи зі ступенем регресування ПХ, особливо АП, дає підстави розглядати ці показники як діагностичні критерії для визначення тяжкості перебігу хвороби та використовувати їх у розробленні нових терапевтичних стратегій.

Приклад пацієнтки виражено демонструє функцію регуляторної системи людського організму, спрямовану на підтримання його гомеостазу як у нормі, так і при патології, зокрема у пацієнтів з ПХ, особливо в разі розвитку АП. Функція регуляторної системи представлена узгодженою взаємодією (особливо під час реакцій на стрес), імунної, нервової та ендокринної ланок («гомеостатичний трикутник») за принципом взаємної регуляції, що забезпечується нейропептидами, гормонами, цитокінами [1, 5, 11, 13, 15]. Тому під час первинного ураження будь-якої з підсистем імуннонейроендокринної системи створюється ризик розвитку дисрегуляторної патології [9].

Механізм імунологічних зсувів при ПХ ще в 1961 році представив з позиції адаптаційної теорії Г. Сельє, а в подальшому на теренах України цю теорію достатньо широко пояснили професори Г.М. Беляєв і П.П. Ришко [3]. Дослідники стверджують, що будь-який подразник (інфекційний, травма, зміна температури) викликає однакову реакцію, що має захисний або адаптаційний характер. При ПХ будь-який подразник сприймається як травма, а захисна реакція стає патологічною внаслідок порушення співвідношення гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, зокрема змін стероїдних гормонів та сезонних біоритмів секреції сумарних 17-ОКС, зниження рівня дегідроепіандростерону, кортизолу і як наслідок — збільшення кортизолу. Припускається, що власне взаємозв'язок дисфункції ендокринної системи і пов'язане з нею порушення процесів імуногенезу створює сприятливе тло для запуску імунопатологічної реакції на фактори зовнішнього чи внутрішнього впливу як травматичного компонента. Значення імунних порушень знаходить відображення в гіперпродукції ЦІК, що містять IgA, CD8⁺ Т-лімфоцитів в уражених сухожиллях, виявленні фіксованих імуноглобулінів, комплемента в зовнішньому шарі

синовіальної оболонки, її інфільтрації CD4⁺ Т-лімфоцитами, високому рівні прозапальних цитокінів у синовіальній рідині та оболонці [10, 19, 20, 23]. Основа імунопатологічної шкірної реакції — відомий феномен Кебнера, тобто характерні псоріатичні висипання на найбільш травмованих ділянках (волосиста частина голови, лікті, коліна). Первинним місцем розвитку АП, на нашу думку, можуть слугувати зв'язки як найбільш травмовані суглобові компоненти з подальшою їх осифікацією, що пояснює специфічність локалізації АП, зокрема дистальних міжфалангових суглобів, сакроілеїт у жінок (особливо, які народжували), великі суглоби та спондиліт у чоловіків. Уражені псоріатичним процесом ділянки шкіри та суглобів характеризуються такими основними гістологічними ознаками: епідермальною та синовіальною гіперплазіями («псоріатичні бляшки»), підвищеною циркуляцією крові у шкірі, суглобовій синовії та інфільтрацією лімфоцитами. Окрім того, згідно з даними доповідей професора Г.Н. Дранника (2007), інфільтрація дерми, епідермісу та синовіальної оболонки Т-клітинами спостерігається у поєднанні з підвищеною кількістю дендритних клітин (DCs), яким відводять головну роль у виникненні та підтриманні «замкненого кола» розвитку псоріатичного процесу, який є нескінченним через постійну активацію імунних клітин. Дендритні клітини є антигенпрезентуючими, їхня головна функція полягає у процесуванні і представленні антигенів та продукуванні цитокінів. У псоріатичних вогнищах підвищена кількість певних підтипів DCs (плазматичних DCs, CD11c⁺ DCs і запальних епідермальних DCs), що сильніше стимулюють проліферацію Т-клітин порівняно зі здоровими особами. Також відомо, що цитокіни, які виділяють DCs, є важливими факторами розвитку псоріатичних змін. Головним тригером нейроендокринної стрес-відповіді є IL-1β, IL-17 та ФНП-α [1, 5, 10, 11]. А за те, яким шляхом розвиватиметься псоріатичний процес — як шкірний синдром, суглобовий або шкірно-суглобовий, із залученням системних виявів чи ні, — відповідає HLA-система кожного індивідуума.

На наведеному клінічному прикладі можна також простежити чотири типи імунологічного перебігу ПХ [18], які базуються на кількісній морфологічній ідентифікації форми імунного запалення. Виділяють: гостре імунне запалення з переважанням альтеративних та судинно-ексудативних змін, підгостре — з домінуванням судинно-ексудативних та продуктивних змін; хронічне — з переважанням у продуктивних склеротичних змін і аутоімунізацію з розвитком дистрофічних та атрофічних процесів. Відповідно,

псоріатична еритродермія чи арталгічна форма АП (без кісткових змін, виявлених рентгенологічно) розвиваються за першим типом з виправданим застосуванням ГКС. При антигенній спорідненості, наприклад вірусу з Т-хелперами, інфекція може довго персистувати як латентна (2-й чи 3-й типи). Внаслідок антигенної мімікрії геном вірусу вбудовується в епісом ДНК клітини і, впливаючи на ферментну систему клітинної секреції, змінює антигенність компонентів синовіальної тканини, суглобового хряща з утворенням автоантигенів. У подальшому патологічний процес розвивається як хвороба імунних комплексів або набуває автоімунного характеру (псоріатичний артрит — 4-й тип), при якому патогенетично невиправданим є застосування супресивної терапії, зокрема і кортикостероїдної.

Слід зазначити, що імуноморфологічні зміни в наведеному клінічному випадку стадійно транс-

формувалися. Тому доцільним є дослідження взаємозв'язку перебігу ПХ, зокрема АП, з розвитком імунних розладів, що дає змогу обрати адекватний шлях терапевтичного втручання.

Отже, стрес-реакція має загальний перебіг і незалежно від причини стресу (психічне перенавантаження, травма, пологи, зміна обмінного стану в організмі, опіки, сепсис тощо) супроводжується значним напруженням стрес-реалізаційних систем, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової. Дефіцит стрес-лімітаційних механізмів призводить до того, що стресорна реакція, яка первинно є адаптаційною, починає брати участь у механізмах патологічного процесу. Цим продиктована актуальність подальшого вивчення стану стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи при ПХ, зокрема АП, і доцільність проведення терапії, спрямованої на обмеження надмірної стрес-реакції.

Список літератури

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса // И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич — М.: Медицина, 2003.— 168 с.
2. Бадокин В.В. Псориазический артрит и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука.— М.: Медицина, 2001.— С. 82—90.
3. Беляев Г.М., Рижко П.П. Псориаз, псориазическая артропатия / 3-е изд., доп.— М.: Мед. Пресс-информ, 2005.— 272 с.
4. Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем.— СПб: Symposium, 2004.— 159 с.
5. Жиронкина Н.П., Олейникова Е.А. Нейроиммунные эффекты интерлейкинов // Межд. мед. журн. (X).— 1999.— Т. 5, № 1.— С. 144—146.
6. Зупинець І.Я., Отрішко І.А., Побережник О.Ю. та ін. Фармацевтична опіка хворих на псоріаз: шляхи підвищення якості життя // Фарм. часопис.— 2010.— № 1.— С. 70—75.
7. Карнаух Ю.В. Еволюція поглядів на механізми розвитку псоріатичного артриту // Укр. терапев. журн.— 2010.— № 2.— С. 101—106.
8. Кваша В.П. Псоріатичний артрит (питання генезису, діагностики та лікування): автореф. дис. ...д-ра мед. наук: спец. 14.01.21 «Травматологія та ортопедія».— Х., 2007.— 33 с.
9. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология и патологические интеграции в нервной системе // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.— 2009.— Т. 109, № 1.— С. 4—9.
10. Кубанова А.А., Ризова Е., Николас Дж.Ф. и др. Роль иммунных воспалений в патогенезе псориаза: новые стратегии биологической терапии и значимость пути IL-12/23 // Вестн. дерматол., венерол.— 2009.— № 2.— С. 4—15.
11. Малахов В.О., Монастирський В.О. Сучасні уявлення про імунонейроендокринну систему в нормі та при патології // Новости медицины и фармации.— 2010.— № 16.— С. 3—4.
12. Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А. Стресс-лимитирующие системы и нейрональная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.— 2003.— Т. 2, № 4.— С. 15—25.
13. Молочков В.А., Бадокин В.В., Альбанова В.И. и др. Псориаз и псориазический артрит.— М., 2007.— 306 с.
14. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза.— М.: Медицина, 2002.— 168 с.
15. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиол. и экспер. терапия.— 2000.— № 2.— С. 24.
16. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме.— М.: Медгиз, 1960.— 254 с.
17. Скрипниченко С.В., Булавина В.П., Білоус А.В. Особливості етіології, перебігу та лікування псоріатичного артриту // Мед. аспекти здоров'я жінки.— 2008.— № 4 (13).— С. 82—85.
18. Шевченко Т.И., Шлопов В.Г. Патологическая анатомия псориазической болезни.— К.: Укр. ИНТЕК, 2001.— 358 с.
19. Gladman D.D. Psoriatic arthritis // Oxford textbook of rheumatology / Maddison P.J., Isenberg D.A., P. Woo, D.N. Glass, eds.— New-York: Oxford University Press, 1998.— P. 84—107.
20. Gonagle D., Conaghan P., Emery P. Psoriatic arthritis // Arthritis Rheum.— 1999.— Vol. 42, N 6.— P. 1080.
21. Kvetnansky R., Aguilera G., Goldstein D. Stress, Neurotransmitters and Hormones. Neuroendocrine and Genetic Mechanisms // Annals of the New York Academy of Sciences.— 2008.— N 109.— P. 450—456.
22. Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgu A.G. et al. Cytokines: Stress and Immunity.— Second Edition.— CRC, 2006.— 405 p.
23. Veale D., Ritchlin C., Fitz O. Gerald Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis.— 2005.— Vol. 64 (suppl. III).— P. 26—29.

О.О. Сызон, В.И. Степаненко

Роль стресс-системы в развитии артропатического псориаза

Цель работы — отследить путем анализа особенностей динамики течения псориатической болезни (ПБ) на примере рассмотрения клинического случая в анамнезе причинно-следственный механизм обострения, прогрессирования или формирования тяжелых форм заболевания, в частности артропатического псориаза (АП), а также прогрессирования кожных псориатических проявлений с определением роли стресс-реакции в их развитии.

Материалы и методы. Проведено исследование психосоматического состояния больной и стресс-реализующей иммунонейроэндокринной системы в начале прогрессирования артропатического псориаза и в периоде ремиссии кожного синдрома ПБ со сложившимся деформирующим псориатическим полиартритом (ПсА). В сыворотке крови пациентки определялись концентрации триггерных цитокинов — IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , стрессорных гормонов — АКТГ и кортизола, состояния клеточно-гуморального иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, иммунорегуляторный индекс, уровни IgM, IgG).

Результаты и обсуждение. Данные наших клинических исследований подтверждают активацию стресс-системы при АП, в частности особенно достоверное повышение уровней IL-8, IL-10, TNF- α , АКТГ, кортизола с одновременно существенно сниженным уровнем IL-1 β , IL-17, что свидетельствует о напряженности стресс-реализующих механизмов при деформирующем ПсА, несмотря на клиническую стабилизацию кожно-суставного псориатического процесса.

Выводы. Таким образом, указанные показатели являются ключевыми медиаторами стресс-реализующей иммунонейроэндокринной системы и играют неоднозначную роль при развитии ПБ, АП, а их разнообразные эффекты требуют дальнейшего изучения.

О.О. Syzon, V.I. Stepanenko

Role of stress-system in the development of psoriasis arthropica

The purpose of the study was to track the causal mechanism of exacerbation, progression or formation of severe forms of the disease, in particular psoriasis arthropica (PA), as well as the progression of cutaneous manifestations of psoriasis with the definition of the role of stress response in their development by analyzing features of the dynamics of flow of psoriatic disease (PD) on the example of reviewing a clinical case in anamnesis.

Materials and methods. Examination of the psychosomatic condition and stress-making immunoneuroendocrine system of a patient was conducted at the beginning of psoriasis arthropica progression and in the remission period of the PD dermatologic syndrome with established deforming psoriatic polyarthritis (PsA). In the patient's blood serum, the concentrations of trigger cytokines — IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-17, TNF α , stress hormones — ACTH and cortisol, the states of cell-humoral immunity (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, immunoregulatory index, levels of IgM, IgG) were identified.

Results and discussion. The results of our clinical research confirm the activation of the stress-system during PA, in particular by highly significant elevation of levels of IL-8, IL-10, TNF α , ACTH, cortisol along with the simultaneous significant decrease of levels of IL-1 β , IL-17, which indicates the tension of the stress-making mechanisms of the patients with deforming PsA, in spite of clinical stabilization of dermato-articular psoriatic process.

Conclusions. Therefore, the above mentioned indications appear to be key mediators of stress-making immunoneuroendocrine system and play an equivocal role in the development of PD, PA. Their diverse effects require further investigation.



О.В. Рай

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Роль уроканінової кислоти в патогенезі псоріазу

Ключові слова

Уроканінова кислота, гістидаза, імуносупресія, посередник УФО-індукованої імуносупресії.

За приблизними підрахунками експертів ВООЗ, у світі налічується до 200 мільйонів хворих на псоріаз, і кількість їх постійно збільшується [50]. За даними різних авторів, у розвинених країнах від псоріазу страждають від 2 до 5 % населення землі, останнім часом спостерігається зростання захворюваності, зокрема і на тяжкі, з торпідним перебігом різновиди [2, 24]. Типовою та характерною ознакою псоріазу є гіперпроліферація, порушення диференціації і кератинізації клітин епідермісу [22, 33]. Так, при псоріазі спостерігається 30-разове збільшення проліферації клітин базального шару. Дослідження мітотичної активності клітин у вогнищах ураження [4, 13] свідчать про вірогідне збільшення кількості метафаз, метафазно-профазного індексу і кількості патологічних форм мітозу, особливо під час стадії прогресування захворювання. Процес неповного дозрівання кератиноцитів в ураженій шкірі завершується за 4–5 днів, тоді як у нормі має тривати 26–28 днів [29].

Зарубіжні та вітчизняні дослідники вказують на провідну роль імунних механізмів у патогенезі псоріазу [5, 17]. Стисле і точне визначення псоріазу дає A. Gupta: «Псоріаз — це хронічне запальне автоімунне захворювання, при якому відбувається активація Т-клітин, що призводить до змін у кератиноцитах шкіри» [11]. Запальний процес починається з активації Т-лімфоцитів, зокрема Т-хелперів 1-го типу, які сприяють підвищеній продукції цитокінів — інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12), фактора некрозу пухлини (TNF- α), гамма-інтерферону (ІНФ- γ) [40, 41, 48], що викликають гіперпроліферацію і порушення диференціювання кератиноцитів [28]. А стимульовані кератиноцити своєю чергою виділяють

цитокіни, що підтримують активований стан Т-клітин, замикаючи хибне коло і сприяючи тривалій персистенції псоріатичних вогнищ.

Сучасне розуміння патогенезу псоріазу дає змогу точніше зорієнтуватися і оцінити роль Т-хелперів 17-го типу та ІЛ-17, ІЛ-22 і ІЛ-23, що також призводять до порушення кератинізації [46].

Уже на ранньому субклінічному етапі на відміну від нормальних фізіологічних імунних реакцій спостерігається активація імунокомпетентних клітин, підвищення секреції біологічно активних речовин, поява імунопатологічних комплексів. Виявляються відкладення в ураженій шкірі (у паракератичному роговому шарі, уздовж базальної мембрани, в надсосочковій зоні епідермісу), що відображають взаємодію антигенів рогового шару, антикорнеальних антитіл, ІgG і комплементу [5]. При дії провокаційних факторів (антигенній стимуляції) в умовах генетично зумовленої схильності в найуразливіших ділянках шкіри клітини Лангерганса (дендритні клітини) здійснюють шаблонне розпізнавання, взаємодіючи рецепторами з молекулярними шаблонами. Внаслідок цього патоген поглинається і перетравлюється усередині клітини. Відбувається первинна обробка (процесинг) антигену (автоантигену) в епідермісі клітинами Лангерганса («внутрішньоепідермальні макрофаги»), які в результаті міграційної здатності передають інформацію, презентуючи «псоріатичний антиген» Т-хелперам, а саме, Th0-лімфоцитам (skin homing lymphocytes), активізують їх за участю головного комплексу гістосумісності. Антигенпрезентувальні клітини — дендритні — в підвищеній кількості (у 10–20 разів більше, ніж у нормі) виявляються у верхніх шарах дерми [5]. Під час ан-

тигенної презентації дендритні клітини також виробляють ІЛ-12, який спрямовує процес диференціювання і дозрівання «наївного» лімфоцита (Th0) у бік Т-хелпера першого типу (Th1). Процес диференціювання Th0 відбувається у двох напрямках — у бік дозрівання Th1 та Th2, які взаєморегулюють кількість одне одного за допомогою певних цитокінів. При різних патологіях рівновага може зміщуватися. Так відбувається і при псоріазі — диференціювання переважно у бік дозрівання Th1, які починають активно проліферувати і продукувати серед інших цитокінів ІНФ- γ , що пригнічує діяльність Th2. Таким чином, функція Th1 стає домінуючою (рис. 1) [14]. Тобто свій шлях запальний сигнал починає з первинної активації Т-лімфоцитів, але, на жаль, дотепер антиген, до якого виявляють специфічність названі лімфоцити, невідомий.

Активація і диференціація Th0 відбувається під впливом епідермальних імунокомпетентних клітин, що синтезують ендogenousні медіатори широкого спектра дії, — цитокінів I покоління: інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, туморнекротичного фактора, які ініціюють ранню фазу імунного запалення (прозапальні цитокіни). Головна ж роль в імунному рішенні належить активованим Th1, що секретують цитокіни II покоління: Th1-клітини продукують ІЛ-2, ІЛ-3, фактор некрозу пухлини (TNF- α), колонієстимулювальний фактор (КСФ), інтерферон (ІНФ- γ) та інші [19].

Нашу увагу привернула уроканінова кислота, яка забезпечує на рівні з меланіном природний захист шкіри від дії сонячного опромінення і водночас є посередником індукованої імуносупресії [3, 36, 39]. Молекула уроканінової кислоти має низку структурних особливостей, а саме, наявність імідазольного циклу, системи подвійних зв'язків, можливість існування у вигляді двох ізомерів. Це і зумовлює широкий спектр її біологічної активності. Під дією УФ-опромінення транс-ізомер переходить у цис-ізомер, який спричинює імуносупресивну дію [30, 42].

Уроканінова (імідазол-4-акрилова, або уроканова, чи уроканат) кислота утворюється при внутрішньомолекулярному дезамінуванні амінокислоти гістидину за допомогою ферменту гістидидази в цитоплазмі гепатоцитів і кератиноцитів. Після утворення в печінці вона підлягає подальшому перетворенню через низку проміжних етапів у глютамінову кислоту. У шкірі процес катаболізму гістидину зупиняється на стадії утворення уроканінової кислоти внаслідок відсутності ферменту урокінази, що забезпечує подальше її перетворення (рис. 2) [14].

Рівень уроканінової кислоти в шкірі, безумовно, залежить від активності ферменту гісти-

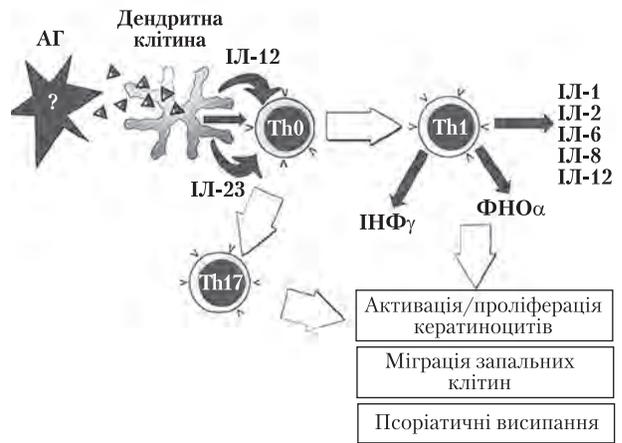


Рис. 1. Спрощена схема імунопатогенезу псоріазу

дази, за допомогою якого ця кислота синтезується з гістидину. Активність ферменту перебуває під контролем гіпофізарних гормонів, кортикостероїдів, глюкокортикоїдів, статевих гормонів, які можуть змінювати його активність [23, 44]. Існують і деякі фізичні чинники, що призводять до збільшення активності гістидидази, наприклад, УФ-опромінення збільшує активність цього ферменту удвічі, а за деякими даними, у 5–6 разів. Після ультрафіолетового опромінення вміст уроканінової кислоти і активність гістидидази в епідермісі зростають. Активність гістидидази збільшується вже через 2 години після опромінення і досягає максимуму до 24 годин. Через 72 години активність ензиму знижується до норми. Після утворення цис-уроканат зберігається на підвищеному рівні у шкірі протягом 2 тижнів після припинення УФ-опромінення, а потім поступово повертається до низького рівня. Системно це може виявлятися тимчасово в сироватці крові внаслідок дії УФ та через триваліший період у сечі [31].

Під час дослідження механізму індукції ферментів катаболізму гістидину було виявлено, що активність гістидидази підпорядкована координованому контролю. Причому індуктором синтезу названого ферменту є уроканінова кислота, а не гістидин. Паралельно встановлено, що гени, які кодують ферменти засвоєння гістидину в *S. typhimurium*, розташовані у двох сусідніх оперонах, що регулюються одним репресором, який має здатність до саморегулювання. Показано, що саме уроканінова кислота є індуктором синтезу цих ферментів та інактивує репресор. Причому достатньо присутності уроканінової кислоти в концентрації 0,002 М, щоб повністю пригнітити зв'язування репресора з опероном та індукувати синтез ферментів [18, 26].

Уроканінова кислота через відсутність гістидидази не виробляється у шкірі при спадковому

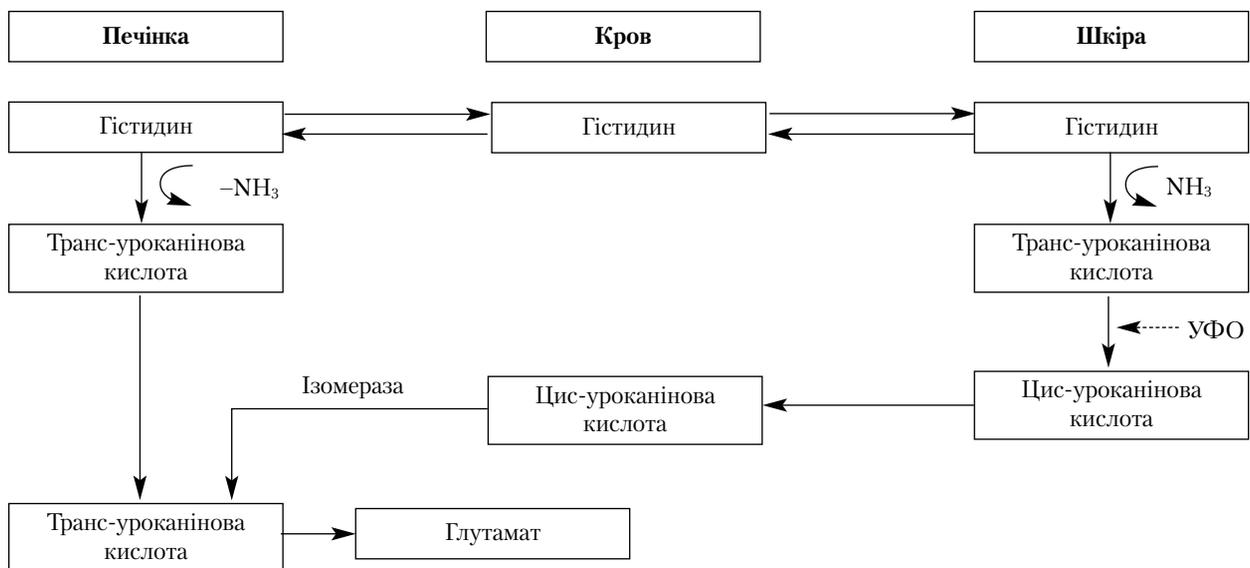


Рис. 2. Схеми метаболічного перетворення гістидину в шкірі та печінці за даними А.С. Урбанського та І.Н. Овчарука в авторській модифікації

захворюванні гістидинемії, для якого характерна інтоксикація, оскільки у тканинах накопичується імідазолпіровиноградна, імідазолмолочна та імідазолцтова кислоти, які чинять токсичну дію на центральну нервову систему. А у крові підвищується вміст гістидину [47]. Неодноразово зазначалося, що і фермент, і уроканат у шкірі корелюють з інтенсивністю меланіногенезу. Так, активність гістидази шкіри чорних кроликів удвічі вища, ніж у білих кроликів. У депігментованих ділянках шкіри хворих на вітиліго виявлено зниження активності гістидази та вмісту уроканінової кислоти порівняно з ділянками шкіри із нормальною пігментацією у хворих, а також зі шкірою здорових людей [10]. Піт і шкіра негрів, навпаки, містять підвищену кількість уроканату [9]. Крім того, уроканат відіграє важливу роль у регулюванні гомеостазу кислої поверхні шкіри.

Вміст уроканінової кислоти і гістидази в епідермісі знижений у хворих з недостатністю вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти [45]. Її кількість швидко збільшується одразу ж після народження з піком на 5-й день, що збігається з максимальною гіперплазією епідермісу. Спроби виявити інгібітор гістидази в ембріональній тканині не мали успіху [17]. Н.Р. Vaden вважає, що накопичення уроканінової кислоти в шкірі щурів на другому тижні постнатального розвитку пов'язано з процесами диференціювання тканини [32]. R. Vagnhisei припускає, що уроканінова кислота і гістидаза можуть слугувати маркерами клітинного диференціювання епідермальних клітин, оскільки їх немає у фібробластах і клітинах інших тканин неепідермального походження. Уроканінова кис-

лота виявляється в печінці щурів незабаром після народження, а у шкірі з'являється незадовго до народження [34]. Вона активно бере участь у фіналі диференціювання клітин епідермісу [35].

Щодо механізму імуносупресивної дії уроканінової кислоти, то це питання лишається невирішеним. Але дані різних досліджень [8, 20, 21, 28, 37, 42] дають змогу припустити, що одним із головних наслідків індукованої імуносупресії є пригнічення Th1 активації клітин. Цей ефект досягається завдяки збільшенню секреції ІЛ-4. Тобто завдяки дії ІЛ-4 диференціювання Th0 превалює вже не у бік дозрівання Th1, як при псоріазі, а врівноважується дозріванням Th2, які починають активно проліферувати і продукувати цитокіни, що пригнічують діяльність Th1. Таким чином домінуюча функція Th1 ослаблюється і зрушується в бік Th2. Багатьма дослідженнями доведено [8, 16, 27, 43], що під дією саме цис-уроканінової кислоти збільшується секреція ІЛ-10, який відіграє важливу роль в індукції системної імуносупресії і диференціальної активації Т-хелперів. Він пригнічує активацію Th1 клітин, тим самим зменшує виділення ІНФ-γ, який гальмує активність Th2. Ці процеси, зрештою, призводять до системної імуносупресії. Таким чином, уроканінова кислота є природним імуномодулятором, дія якого полягає у пригніченні реакції гіперчутливості уповільненого типу в організмі.

Деякі автори вказують на здатність уроканінової кислоти, зокрема її цис-ізомера, пригнічувати продукцію ІЛ-6, ІЛ-8, та TNF-α [7, 49]. Тобто у фізіологічних концентраціях вона здат-

Таблиця. Рівень уроканінової кислоти та активність гістидази у змивах зі шкіри хворих на псоріаз

	Кількість випадків	Рівень уроканінової кислоти, нмоль/см ²	Активність гістидази, од.
Контрольна група	15	9,4 ± 0,52	8,1 ± 0,47
Вульгарний псоріаз, папуло-бляшкова форма. Прогресивна стадія	34	3,3 ± 0,65	3,1 ± 0,58
Вульгарний псоріаз, папуло-бляшкова форма. Стаціонарна стадія	6	4,6 ± 0,52	3,9 ± 0,61
Ексудативна форма псоріазу	3	1,8 ± 0,47	1,5 ± 0,54
Псоріатична артропатія	7	2,4 ± 0,59	2 ± 0,43
Псоріатична еритродермія	3	0,9 ± 0,48	0,7 ± 0,56

на забезпечувати безпечну ефективну протизапальну та навіть цитопротекторну дію. Але ця дія є дозозалежною. В токсичних концентраціях (понад 1000 мг) вона, навпаки, може збільшувати синтез TNF- α , IL-6 та простагландину E2. Отже, спектр дії уроканінової кислоти доволі широкий і охоплює практично всі ланки патогенезу псоріазу.

На думку деяких авторів, біологічна доцільність імуносупресії, спричиненої уроканіновою кислотою, полягає в тому, що ця реакція є природним регуляторним механізмом, який контролює аутоімунну атаку на антигени, що виникають у шкірі у разі її ушкодження УФО [12].

Мета дослідження — визначити вміст уроканінової кислоти та активності гістидази в змивах поту з поверхні шкіри хворих на псоріаз.

Матеріали та методи

У дослідженні використано забір шкірних ексретів за методом Храмова [15]. Для цього брали шматочки хроматографічного паперу розміром 1 на 6 см, які змащували в розчиннику (дистильована вода) та прикладали за допомогою пінцета на бокову поверхню ший пацієнта і витримували до підсихання (3–4 хвилини). Саме хроматографічний папір у цьому випадку дає вірогідні результати, оскільки склад і товщина його в будь-яких ділянках однакові. Після підсихання смужки поміщали у пробірки з дистильованою водою на 30 хвилин. В отриманих пробах визначали рівень уроканінової кислоти та активність гістидази на спектрофотометрі СФ-26 за методом Мардашева—Буробіна [1] зі своїми модифікаціями.

Для контролю було обстежено 15 здорових осіб.

Рівень уроканінової кислоти становив (9,4 ± 0,52) нмоль/см², активність гістидази — (8,1 ± 0,47) од. Ці показники взято за норму. Всі дані піддано статистичному аналізу. Під спостереженням перебували 43 хворих на псоріаз — 26 чоловіків та 17 жінок — віком від 17 до 86 років.

37 пацієнтів хворіли на псоріаз від 1 до 48 років, у 6 випадках процес тривав від кількох днів до 1 року. В 40 хворих (23 чоловіків і 17 жінок) діагностовано звичайну вульгарну форму псоріазу, з них у 3 — ексудативний псоріаз, а в 7 — псоріатичну артропатію. 3 хворих мали псоріатичну еритродермію. У 34 хворих на псоріаз вульгарної форми була прогресивна стадія захворювання, у 6 — стаціонарна. В пацієнтів з ексудативною формою захворювання спостерігалася його прогресивна стадія. У 35 випадках ураження шкіри було поширеним з локалізацією псоріатичної висипки в ділянці волосистої частини голови, тулуба і кінцівок. Псоріатичний процес був обмеженим у 5 хворих з локалізацією висипки в ділянці волосистої частини голови чи кінцівок. Елементи висипки були представлені папулами яскраво-рожевого або яскраво-червоного кольору, щільно-еластичної консистенції з чіткими межами, вкритими сріблястими лусочками. Папули, зливаючись, утворювали бляшки з масивним інфільтратом в основі, зі схильністю до периферичного росту, та фестончастими контурами. 12 хворих непокоїв свербіж, відчуття стягнутості шкіри, в 13 обстежених суб'єктивних відчуттів на шкірі не було. 7 хворих із псоріатичною артропатією скаржилися на біль у суглобах. Нігтьові пластинки були уражені у 7 випадках.

Результати та обговорення

Результати визначення рівня уроканінової кислоти та активності гістидази у змивах зі шкіри хворих на псоріаз дають підстави зробити висновки, що ці показники суттєво знижені порівняно з нормою. Рівень уроканінової кислоти чітко корелював з активністю гістидази і становив від 0,7 до 5,1 нмоль/см². Активність гістидази коливалася від 0,5 до 4,8 од. і в прогресивній стадії була нижчою, ніж у стаціонарній. Дуже низька активність спостерігалась у пацієн-

тів з ексудативною формою псоріазу та з псоріатичною артропатією – в середньому ($1,5 \pm 0,54$) од. Найнижчий показник зафіксовано у хворих, які мали псоріатичну еритродермію. Узагальнені результати досліджень наведено у таблиці.

Висновки

Встановлено значне зниження рівня уроканінової кислоти та активності гістидази в шкірі хво-

рих на псоріаз порівняно з нормою. Простежується чітка кореляція зниження відповідних показників з тяжкістю, клінічною формою та стадією перебігу дерматозу.

Аналіз результатів дослідження вказує на значення рівня уроканінової кислоти та активності ферменту гістидази в патогенезі псоріазу, що потрібно враховувати під час розроблення тактики комплексного індивідуалізованого лікування хворих на псоріаз.

Список літератури

1. Буробин В.А. Защита от ультрафиолетовой радиации // *Лабор. дело.* – 1978. – № 11. – С. 650–653.
2. Глухенький Т.Б., Глухенькая А.Б., Голяс Ж.С. и др. «Форкал мазь» – новый препарат для наружного лечения псориаза // *Укр. журн. дерматол., венерол., космет.* – 2009. – № 2. – С. 28–34.
3. Гончаренко М.С., Кутасевич Н.А. Эффективность комплексного применения глицина и лимонтора в лечении псориаза // *Акт. вопр. дерматовенерол.* – 1996. – № 9. – С. 102.
4. Дащук А.М., Пустова Н.А. Морфофункциональное состояние кожи больных псориазом // *Врачебная практика.* – 1999. – № 3. – С. 95–98.
5. Должанский С.И., Румянцев С.Н. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // *Рос. журн. кожн. и венер. болезней.* – 2006. – № 1. – С. 14–19.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К.: Полиграф плюс, 2006. – С. 41–43.
7. Канеко К., Сметана, Мацуи М., Джон С. Цис-уроқанінової кислота ініціює транскрипцію генів в первичних людських кератиноцитах // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181. – P. 217–224.
8. Кунгуров Н.В. Иммуномодулятор полиоксидоний в терапии больных псоріатической болезнью // *Иммунология.* – 2003. – Т. 24, № 1. – С. 38–42.
9. Курбанов Х., Буробин В.А., Березов Т.Т. Гистидазная активность кожи в зависимости от состояния меланиногена // *Биол. exper. биол. и мед.* – 1974. – № 8. – С. 67–60.
10. Курбанов Х., Буробин В.А., Березов Т.Т. Гистидазная активность кожи в зависимости от состояния меланиногена // *Биол. exper. биол. и мед.* – 1974. – № 8. – С. 67–60.
11. Олисова О.Ю. Псоріаз: епідеміологія, патогенез, клініка, лічення // *Дерматологія.* – 2010. – № 4. – С. 3–8.
12. Потапенко А.Я. Действие света на человека и животных // *Биология.* – 1996. – № 141 (11). – С. 338–342.
13. Рахматов А.Б., Магруппов Б.А., Шарипова З.А. Перспективы изучения апоптоза в дерматологии // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* – 2002. – № 2. – С. 11–15.
14. Урбанский А.С., Овчарук И.Н. Изучение метаболизма уроканінової кислоти в коже и тканях внутренних органов // *Медицина в Кузбассе.* – 2002. – № 1. – С. 32–35.
15. Храмов В.А. Экскреция аминокислот через кожные покровы // *Клин. лабор. диагностика.* – 1999. – № 10. – С. 20–22.
16. Albert E., Walker J., Thiesen A. et al. Cis-Urocanic acid attenuates acute dextran sodium sulphate-induced intestinal inflammation // *PLoS One.* – 2010, Oct. 27. – Vol. 5 (10). – P. e13676.
17. Baden H.P., Sviokla S., Mittler B., Pathak M.A. Histidase Activity in Hyperplastic and neoplastic Rat Epidermis and Liver // *Cancer Research.* – 1968. – Vol. 28, N 8. – P. 1463–1468.
18. Brill W.J., Magasanik B. Genetic and metabolic control of histidase and urocanase in *Salmonella typhimurium*, strain 15–59 // *J. Biol. Ohem.* – 1969. – Vol. 244, N 19. – P. 5392–5402.
19. Christopher E. The Immunopathology of Psoriasis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 1996. – Vol. 110. – P. 199–206.
20. De Fabo E.C., Noonan F.P., Fisher M.S. et al. Further evidence that photoreceptor mediating UV-induced systemic immunosuppression is urocanic acid // *J. Invest Dermatol.* – 1983. – Vol. 80, N 319. – P. 899.
21. De Fabo E.C., Noonan F.P. Mechanism of immune suppression by ultraviolet irradiation in vivo . I. Evidence for the existence of a unique photoreceptor in skin and its role in photoimmunology // *J. Exp. Med.* – 1983. – Vol. 157. – P. 84.
22. Drew G.S. Psoriasis // *Prim. Care.* – 2000. – Vol. 23, N 2. – P. 385–406.
23. Dubertret L. et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 155. – P. 729–736.
24. Feigelson M. Multihormonal regulation of hepatic histidase during postnatal development // *Enzyme.* – 1975. – N 15. – P. 1–6, 169–197.
25. Gatton D.D., Lichter H. Lymphocytic reaction on ultraviolet radiation on the conjunctiva of the rabbit *Ann // Ophthalmol (Skokie)* – 2007. – Vol. 39. – P. 128–133.
26. Hagen D.C., Magasanik B. Isolation of the self-regulated repressor protein of the hut operons of *Salmonella typhimurium* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1973. – Vol. 70, N 3. – P. 808–812.
27. Holán V., Kuffová L., Zajíčková A. et al. Urocanic acid enhances IL-10 production in activated CD4+ T cells // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 1, N 161 (7). – P. 3237–3241.
28. Hong K., Chu A., Ludviksson B.R. et al. IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162 (12). – P. 7480–7491.
29. Iizuka H., Takahashi H., Ishida-Yamamoto A. Psoriatic architecture constructed by epidermal remodeling // *J. of Dermatol. Science.* – 2004. – Vol. 35. – P. 93–99.
30. Kaneko K., Travers J.B., Matsui M.S. et al. Cis-Urocanic acid stimulates primary human keratinocytes independently of serotonin or platelet-activating factor receptors // *J. of Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129, N 11. – P. 2567–2573.
31. Kes V. TJV-Sestranlung der Humanhaut und ihre Histidase-Aktivitat // *J. Soc. Cosmet. Chem.* – 1970. – Vol. 21 (2). – P. 817–824.
32. Lewis H.M., Baker B.S., Bokth S et al. Restricted T-cell receptor V beta gene usage in the skin of patients with guttate and chronic plaque psoriasis // *Br. J. Dermatol.* – 1993. – Vol. 129. – P. 514–520.
33. Mahendran R. et al. Multiple lentigenes clearing in resolving psoriatic plaques // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1999. – Vol. 24, N 3. – P. 237–238.
34. Makoff R., Baldrige R.C. Liver-enzyme changes during development // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1964. – Vol. 90. – P. 282–286.
35. Malina L. Urocanic acid and its role in the photoimmunomodulation process // *Cas. Lek. Cesk.* – 2003. – Vol. 142. – P. 470–473.
36. McLoone P., Simics E., Barton A. et al. An action spectrum for the production of cis-urocanic acid in human skin in vivo // *J. of Invest. Dermatol.* – 2005. – Vol. 124, N 5. – P. 1071–1074.
37. Moodycliffe A.M., Bucana C.D. Differential effects of monoclonal antibody to cis-urocanic acid on the suppression of dela-

- yed and contact hypersensitivity following ultraviolet irradiation // *J. Immunol.*— 1996.— Vol. 157 (7).— P. 2891—2899.
38. Moodycliffe A.M., Norval M., Kimber I., Simpson T.J. Characterization of a monoclonal antibody to cis-urocanic acid: detection of cis-urocanic acid in the serum of irradiated mice by immunoassay // *Immunology.*— 1993.— Vol. 79.— P. 667.
 39. Munif Allanson and Vivienne E. Reeve. Ultraviolet A (320–400 nm) Modulation of Ultraviolet B (290–320 nm)-Induced Immune Suppression Is Mediated by Carbon Monoxide // *J. of Invest. Dermatol.*— 2005.— Vol. 124, N 3.— P. 651—661.
 40. Mease P, Antoni CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers // *Ann. Rheum. Dis.*— 2005.— Vol. 64 (suppl. II).— P. 78—82.
 41. Nishibu A., Han G.W., Iwatsuki K. et al. Overexpression of monocyte-derived cytokines in active psoriasis: a relation to coexistent arthropathy // *J. Dermatol. Sci.*— 1999.— Vol. 21 (1).— P. 63—70.
 42. Norval M. Effects of solar radiation on the human immune system // *J. Photochem. Photobiol.*— 2001.— Vol. 63, N 1.— P. 28—40.
 43. Norval M., Gibbs N.K., Gilmour J. The role of urocanic acid in UV-induced immunosuppression: recent advances (1992) // *Photochem Photobiol.*— 1995.— Vol. 62.— P. 209.
 44. Peigelson M. Hypophyseal regulation of hepatic histidase during postnatal development and adulthood.— I. Pituitary suppression of histidase activity // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1971.— Vol. 230.— P. 296—308.
 45. Satwekar K., Radhakrishnan A.N., Baker S.J. Histidine deaminase activity in the stratum corneum of the human in normal and vitamin B folate deficiency states // *Clin. chim. acta.*— 1968.— Vol. 20, N 1.— P. 53—59.
 46. Shelling Michael and Kirsner Robert. Variability in Patients with Psoriasis: Insights into the Genotype-Phenotype Relationship // *Am. J. Clin. Nutr.*— 1971.— Vol. 24, N 2.— P. 207—217.
 47. Stifel F.B., Herman R.H. Histidine metabolism // *Am. J. Clin. Nutr.*— 1971.— Vol. 24, N 2.— P. 207—217.
 48. Teunissen M.B., Koomen C.W., de Waal Malefyt R. et al. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production in human keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.*— 1998.— Vol. 111 (4).— P. 645—649.
 49. Viiri H.M., Jauhonen A., Ryhänen T., Paimela T. Kaarniranta Cis-urocanic acid suppresses UV-B-induced interleukin-6 and -8 secretion and cytotoxicity in human corneal and conjunctival epithelial cells in vitro // 2009.— Vol. 15.— P. 1799—1805 <<http://www.molvis.org/molvis/v15/a191>.
 50. Vivienne E. Reeve, Munif Allanson, Jun-Lae Cho, Sondur J. Arun and Diane Domanski. Interdependence between Heme Oxygenase-1 Induction and Estrogen-Receptor- β Signaling Mediates Photoimmune Protection by UVA Radiation in Mice // *J. of Invest. Dermatology.*— 2009.— Vol. 129, N 11.— P. 2702—2710.

О.В. Рай

Роль уроганиновой кислоты в патогенезе псориаза

Цель работы — определить уровень уроганиновой кислоты и активности гистидазы у больных псориазом.

Материалы и методы. Для исследования использованы смывы пота с поверхности кожи. В этих пробах определен уровень уроганиновой кислоты и активность гистидазы методом спектрофотометрии.

Результаты и обсуждение. При исследовании 43 больных псориазом в возрасте от 17 до 86 лет установлено существенное снижение уровня уроганиновой кислоты (от 0,9 до 4,6 нмоль/см²) и активности гистидазы (от 0,7 до 3,9 ед.) в сравнении с нормой ((9,4 ± 0,52) нмоль/см² и (8,1 ± 0,47) ед. соответственно). В прогрессивной стадии заболевания активность гистидазы была ниже, чем в стационарной. Очень низкая активность наблюдалась у пациентов с экссудативной формой псориаза и с псориатической артропатией — в среднем (1,5 ± 0,54) до (2 ± 0,43) ед. соответственно. Самая низкая — у больных, которые имели псориатическую эритродермию.

Выводы. Анализ результатов исследований указывает на большое значение уровня уроганиновой кислоты и активности фермента гистидазы в патогенезе псориаза, что должно учитываться при разработке тактики комплексного индивидуализированного лечения больных псориазом.

O.V. Rai

Role of urocanic acid in the pathogenesis of psoriasis

The aim of our study was to determine the level of urocanic acid and activity of histidase in patients with psoriasis.

Materials and methods. The wipes of sweat from the skin were used for the research. The level of urocanic acid and activity of histidase were determined in these samples with the use of spectrophotometry.

Results and discussion. The study of 43 patients with psoriasis aged 17 to 86 years showed a significant reduction in urocanic acid (from 0.9 to 4.6 nmol/cm²) and histidase activity (from 0.7 to 3.9 units.) compared to the norm ((9.4 ± 0.52) nmol/cm² and (8.1 ± 0.47) units, respectively). Histidase activity of patients in advanced stages of the disease was lower than in patients in the stationary phase. Very low activity was observed in patients with exudative psoriasis and psoriatic arthropathy and averaged (1.5 ± 0.54) to (2 ± 0.43) units, respectively. The lowest activity was in patients who had erythroderma psoriaticum.

Conclusions. Analysis of the results of our research points to the importance of level of urocanic acid and activity of histidase in the pathogenesis of psoriasis, which should be considered when developing a comprehensive tactics of individualized treatment of patients with psoriasis.



Д.В. Прохоров, А.Н. Гуменюк,
Н.С. Ольшевская, В.Н. Смолиенко

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

Анализ некоторых личностных характеристик у больных псориазом

Ключевые слова

Псориаз, типология отношения к болезни.

Псориаз на современном этапе развития дерматологии рассматривается как системное, хроническое, рецидивирующее заболевание мультифакториального характера с доминированием генетических и иммунных факторов в этиопатогенезе. Удельный вес псориаза в структуре патологии кожи достигает 7–9 %, а популяционная распространенность варьирует в пределах 2–4 % [6, 7, 8].

Располагаясь на видимых участках кожи, псориазные высыпания искажают привычное эстетическое восприятие пациента со стороны окружающих его людей, что негативно отражается на его социальной адаптации в обществе и качестве жизни. Косметическая составляющая поражения кожи при псориазе приводит к выраженному дисбалансу, детерминированному постоянным психологическим стрессом, вызывает длительные труднокупируемые психопатические состояния, отрицательно влияющие на соматическое здоровье в целом [2, 3, 9]. Несмотря на то, что псориаз не относится к угрожающим жизни заболеваниям, больные чаще всего рассматривают его не только как физическую патологию, но и как эмоциональную катастрофу, нарушающую функциональные возможности человека как личности. При этом негативные психологические изменения у пациентов вызывает не столько само заболевание, сколько отношение к нему. Внутренняя картина болезни является своеобразным личностным ресурсом, способствующим или препятствующим формированию продуктивных изменений или психологической защиты. Изменение отношения к заболеванию — важнейшая задача медицинского психолога, главной целью которого является помощь пациентам с псориа-

зом в обретении необходимого для борьбы с болезнью психологического комфорта [1, 4, 5, 10]. Осуществление своевременной и более качественной тактики психокоррекционной работы для адаптации этой категории больных к жизни возможно лишь с учетом определений их отношения к болезни. Эти обстоятельства послужили основой для проведения наших исследований и определили цель и задачи работы.

Цель исследования — определить типы отношения к болезни у больных псориазом.

Материалы и методы

Обследовано 33 человека в возрасте от 15 до 67 лет (средний возраст $(34,5 \pm 1,3)$ года) с документированным диагнозом псориаза (индекс PASI 10-30) различной степени распространенности, смешанной формы, рецидивирующего течения, находившихся на стационарном лечении.

Типологию отношения к болезни изучали с помощью личностного опросника Бехтеревского института (ЛОБИ), основанного на принципе концепции «психологии отношений» и включающего паттерны отношения к самой болезни, ее лечению, к врачам и медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе (учебе), одиночеству и будущему, а также к своим витальным функциям (сон, аппетит, настроение, самочувствие).

Результаты и обсуждение

Распределение обследованных по возрастным группам отражено в таблице. Преобладали пациенты в возрасте от 45 до 54 лет — 10 ($(30,3 \pm 1,1)$ %). Лиц в возрасте от 15 до 24 было 9 ($(27,2 \pm 1,9)$ %), от 25 до 34 лет — 2 ($(6,0 \pm 1,2)$ %), от 35 до 44 — 8 ($(24,3 \pm 1,1)$ %) и от 55 до 70 лет — 4 ($(12,2 \pm 1,2)$ %)

(таблица). По гендерным показателям обследованные распределились следующим образом: женщины — 16 ($48,4 \pm 1,1$), мужчины — 17 ($51,6 \pm 1,2$). В ходе исследования у пациентов установлены следующие типы отношения к болезни: тревожный — у 21 ($40,4 \pm 1,1$ %), меланхолический — у 13 ($16,1 \pm 1,2$ %), ипохондрический — у 8 ($15,9 \pm 1,2$ %), обсессивно-фобический — у 5 ($9,9 \pm 1,1$ %) и апатический — у 3 ($6,1 \pm 1,1$ %). В возрастной группе 15–24 лет у 7 человек (77,8 %) отмечен тревожный тип отношения к болезни и по одному случаю (11,1 %) — меланхолический и ипохондрический. У лиц 25–34 лет в 100 % случаев наблюдался тревожный тип отношения к болезни. Этот же тип в 5 случаях (62,5 %), наряду с меланхолическим (3 человека (37,5 %)), отмечался у больных в возрасте 35–44 лет. В группе пациентов 45–54 лет в одинаковом количестве наблюдений (по 5 человек (50 %)) встречались обсессивно-фобический и ипохондрический типы. Лицам пожилого возраста (55–70 лет) был присущ апатический (3 человека (75 %)) и ипохондрический (1 случай (25 %)) типы отношения к болезни.

У больных с тревожным типом отмечалось непрерывное беспокойство и мнительность в отношении неблагоприятного течения болезни, неэффективности и опасности лечения: желание получить дополнительную информацию о болезни, вероятных осложнениях, методах лечения.

Меланхолический тип характеризовался удрученностью болезнью, неверием в выздоровление, возможное улучшение и эффект лечения. У пациентов наблюдались депрессивные высказывания, вплоть до суицидальных мыслей, пессимистический взгляд на будущее даже при благоприятных объективных данных.

Для обследованных с ипохондрическим типом отношения к болезни были характерны сосредоточенность на субъективных болезненных и других неприятных ощущениях; постоянное стремление рассказывать о них окружающим, преувеличение страданий и побочного действия лекарств: сочетание желания лечиться и неверия в успех, требований тщательного обследования и боязнь вреда, болезненности процедур.

Таблица. Распределение обследованных по возрасту

Возраст, лет	Группа обследованных (n = 33)	
	абс. ч.	% ± m
15–24	9	27,2 ± 1,9
25–34	2	6,0 ± 1,2
35–44	8	24,3 ± 1,1
45–54	10	30,3 ± 1,1
55–70	4	12,2 ± 1,1

Обсессивно-фобический тип характеризовался тревожной мнительностью нереальных (маловероятных) осложнений болезни, а также возможных (малообоснованных) неудач в жизни, работе, семейной ситуации в связи с болезнью.

Больные с апатическим отношением к болезни были полностью безразличны к своей судьбе, исходу болезни и результатам лечения. Наблюдались пассивное подчинение процедурам и лечению при настойчивом побуждении со стороны и потеря интереса к происходящему вокруг.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о необходимости включения в комплекс лечения этого контингента больных системы психокоррекции, в основе которой лежит использование психотерапевтических интервенций. Она должна базироваться на принципах комплексности, дифференцированности, последовательности, этапности, доминирования краткосрочных форм психотерапии и включать четыре компонента — информационный, эмоциональный, поведенческий и личностный.

Выводы

При разработке психокоррекционных мероприятий необходимо учитывать отношение пациентов к болезни и лечению, что позволит адаптировать их к жизни и повысить уровень социального функционирования. Включение системы психокоррекции с использованием психотерапевтических интервенций может быть рекомендовано в сочетании с базисной терапией в качестве эффективного компонента комплексного лечения больных псориазом.

Список літератури

1. Бамер Ю.А., Петерманн Ф., Куль Ю. Роль психосоціальної навантаженості при вульгарному псоріазі // *Дерматологія*.— 2010.— № 1.— С. 39–47.
2. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псоріазі і методи його лічення // *Русск. мед. журн.*— 1989.— Т. 6, № 20.— С. 1318–1323.
3. Доброжанська Є.І. Вивчення змін вмісту адаптивних гормонів і системи імунного захисту у хворих на псоріаз // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* — 2008.— № 1 (28).— С. 9–11.
4. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псоріаз или псоріатическая болезнь. В 2 частях.— Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та, 1992.— 4.1.— 176 с.
5. Дороженко И.Ю., Львов А.Н., Бобко С.И. Современные аспекты применения психотропных препаратов в дерматологической практике // *Рос. журн. кожн. и венер. болезн.*— 2011.— № 1.— С. 20–25.
6. Кутасевич Я.Ф. Сучасний погляд на проблему псоріазу // *Дерматол. та венерол.*— 2008.— № 2 (16).— С. 3–10.
7. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. Клиническая дерматовенерология.— М., 2009.— Т. 2.— 212 с.
8. Федоренко О.Є. Клінічний досвід терапії псоріазу // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2012.— № 1 (44).— С. 59–62.
9. Языкова Т.А., Айвазян Т.А., Зайцев В.П. Факторы, влияющие на уровень психологических резервов у больных, страдающих хроническими соматическими заболеваниями.— 2011.— № 4.— С. 11–15.
10. Maler M., Sheth P.B., Meier M. Clinical spectrum and severity of psoriasis // *Curr. Probl. Dermatol.*— 2009.— Vol. 38.— P. 1–2.

Д.В. Прохоров, Л.М. Гуменюк, Н.С. Ольшевська, В.М. Смолієнко

Аналіз деяких особистісних характеристик хворих на псоріаз

Мета роботи — вивчити типи ставлення до хвороби у 33 хворих на псоріаз.

Матеріали та методи. За допомогою особистісного опитувальника Бехтеревського інституту в пацієнтів встановлено такі типи ставлення до хвороби: тривожний — у 21 ((40,4 ± 1,1) %), меланхолійний — у 13 ((16,1 ± 1,2) %), іпохондричний — у 8 ((15,9 ± 1,2) %), обсесивно-фобічний — у 5 ((9,9 ± 1,1) %) та апатичний — у 3 ((6,1 ± 1,1) %).

Результати та обговорення. Результати дослідження свідчать про необхідність включення до комплексу лікування зазначеного контингенту хворих системи психокорекції, в основі якої лежить використання психотерапевтичних інтервенцій. Вона має ґрунтуватися на принципах комплексності, диференційованості, послідовності, етапності, домінування короткострокових форм психотерапії і вмщувати чотири компоненти — інформаційний, емоційний, поведінковий та особистісний.

Висновки. Під час розроблення психокорекційних заходів потрібно враховувати ставлення пацієнтів до хвороби і лікування, що дасть змогу адаптувати їх до життя і підвищити рівень соціального функціонування. Включення системи психокорекції з використанням психотерапевтичних інтервенцій у поєднанні з базисною терапією може бути рекомендоване як ефективний компонент комплексного лікування хворих на псоріаз.

D.V. Prokhorov, L.N. Humeniuk, N.S. Olszewskaya, V.N. Smoliyenko

Analysis of some personality features of patients with psoriasis

Purpose — to examine the types of attitude to the disease of 33 patients with psoriasis.

Materials and methods. With personal questionnaire of Behterevsky Institute, the following types of attitudes of patients towards the illness were revealed: anxiety — in 21 ((40.4 ± 1.1) %), melancholic — in 13 ((16.1 ± 1.2) %), hypochondriac — in 8 ((15.9 ± 1.2) %), obsessive-phobic — in 5 ((9.9 ± 1.1) %) and apathetic — in 3 ((6.1 ± 1.1) %) patients.

Results and discussion. These findings demonstrate the need for inclusion in the complex treatment of this group of patients of correction, based on the use of psychotherapeutic interventions. It should be based on the principles of complexity, differentiation, sequences, phasing, the dominance of short-term forms of psychotherapy and include four components — informational, emotional, behavioral and personal.

Conclusions. During the development of psychocorrectional measures it is necessary to take into account the patients' attitude to the disease and treatment, which will enable them to adapt to life and enhance social functioning. Inclusion of psychotherapy with the use of psychotherapeutic interventions combined with basic therapy can be recommended as an effective component of a comprehensive treatment of psoriasis.



Ж.В. Корольова

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

Стан та корекція біохімічних показників у хворих з неуточненою інфекцією підшкірної клітковини — бактеріальним целюлітом

Ключові слова

Біохімічні показники (загальний холестерин, бета-ліпопротеїди), супутня патологія, статини.

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду, рекомендованою до застосування у практичній діяльності лікарів на сучасному етапі, бактеріальний целюліт (БЦ) може належати до шифру L 08.9: місцева інфекція шкіри та підшкірної клітковини, неуточнена, або у нашому викладі — неуточнена інфекція підшкірної клітковини (НІПК).

Однією з актуальних проблем сучасної дерматології тривалий час лишається вивчення патогенетичних механізмів розвитку, діагностики та лікування НІПК — БК [2, 3, 7, 8, 12].

Найчастіше целюліт розвивається при патології периферичних судин, лімфостази, порушеннях метаболізму (цукровий діабет, порушення обміну жирів, статевих гормонів) [2].

Мета роботи — дослідження біохімічних показників та підтвердження ефективності розробленого методу лікування (препарати групи статинів) для нормалізації біохімічних показників (загальний холестерин, бета-ліпопротеїди) та профілактики ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих з неуточненою інфекцією підшкірно-жирової клітковини — бактеріальним целюлітом.

Матеріали та методи

Обстежено 28 хворих з НІПК — БЦ віком від 24 до 84 років, середній вік становив 60 років.

Усі хворі з НІПК — БЦ пройшли огляд у лікарів суміжних спеціальностей для виявлення супутньої патології з подальшим клініко-інструментальним обстеженням та терапевтичною корекцією.

У 16 (57,14 %) жінок з НІПК — БЦ виявлено супутню патологію. Розподіл пацієток з НІПК — БЦ за супутньою патологією наведено у табл. 1.

Аналіз особливостей патології продемонстрував високу питому вагу порушень органів травлення: хронічний панкреатит (14,28 %), хронічний холецистит (25 %); серцево-судинної системи: ішемічна хвороба серця (21,42 %), гіпертонічна хвороба (17,85 %), атеросклеротичний кардіосклероз (10,7 %), а також цукрового діабету II типу (7,14 %), оніхомікозу стоп (32,14 %).

Усім пацієнтам проведено біохімічний аналіз крові на біохімічному аналізаторі Screen Master (Італія). За норму досліджуваних компонентів крові брали показники згідно з міжнародною системою одиниць (табл. 2).

С-реактивний білок був позитивним лише в 1 пацієнтки. Показники холестерину загального ($5,3 \pm 0,42$ ммоль/л, норма — 5,0 ммоль/л) та бета-ліпопротеїдів (58,5 од., норма — 35–55 од.) були завищеними. Змін в інших біохімічних показниках при НІПК — БЦ не виявлено.

У зв'язку з тим, що в патогенезі НІПК — БЦ є порушення мікроциркуляції, ми звернули увагу на препарати групи статинів.

Антиішемічна дія препаратів зумовлена гіполіпемічним, ендотелійпротекторним, антиагрегантним і протизапальним ефектами. Вплив статинів на вказані показники сприяє поліпшенню кровотоку в мікросудинах [4, 5].

Статини відповідають вимогам до сучасних гіполіпемічних препаратів: крім позитивного впливу на рівні загального холестерину (ХС),

Таблиця 1. Розподіл жінок з неуточненою інфекцією підшкірної клітковини — бактеріальним целюлітом за супутньою патологією

Супутня патологія	Кількість хворих (n = 28)	
	абс.	%
Ішемічна хвороба серця	6	21,42
Гіпертонічна хвороба	5	17,85
Серцева недостатність	1	3,57
Атеросклеротичний кардіосклероз	3	10,7
Мітральна вада серця	1	3,57
Цукровий діабет II типу	2	7,14
Хронічний бронхіт	1	3,57
Емфізема легенів	1	3,57
Хронічний гастродуоденіт	2	7,14
Хронічний панкреатит	4	14,28
Хронічний холецистит	7	25
Жовчокам'яна хвороба	2	7,14
Холецистектомія	1	3,57
Кістоз нирок	1	3,57
Сечокислий діатез	1	3,57
Сечокам'яна хвороба	1	3,57
Свербець Беньє	1	3,57
Онїхомікоз	9	32,14
HBS-антиген-носії	1	3,57
Захворювання щитоподібної залози	1	3,57
Фіброміома матки	1	3,57
Опущення стінок піхви	1	3,57
Атрофічний кольпіт	1	3,57
Алергія	1	3,57
Пупкова грижа	1	3,57
Вульгарна пухирчатка	2	7,14
Невротичний синдром	1	3,57
Хвороба Маделунга	1	3,57
Післяопераційна грижа живота	1	3,57
Прооперована кіста лівого яєчника	1	3,57
Остеохондроз хребта	1	3,57
Варикозне розширення вен	5	17,85

Примітка. У разі виявлення в однієї хворої патологічних змін кількох систем загальна сума, зазначена у відсотках, перевищує 100.

холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і холестерину ліпопротеїдів висо-

Таблиця 2. Біохімічні показники у хворих з неуточненою інфекцією підшкірної клітковини — бактеріальним целюлітом

Показник	Біохімічні показники	
	пацієнти з НПК – БЦ	норма
Загальний білок, г/л	76,76 ± 2,18	65-85
Сечовина, ммоль/л	5,32 ± 0,46	2,0–8,0
Креатинін, мкмоль/л	80,37 ± 4,99	44–110
Тимолова проба, ум. од.	1,76 ± 0,3	0–4
Холестерин загальний, ммоль/л	5,3 ± 0,42	до 5,0
Бета-ліпопротеїди, од.	58,5 ± 7,1	35–55
Білірубін загальний, мкмоль/л	9,86 ± 0,27	0–8,5–20,5
Білірубін прямий, мкмоль/л	0	0,9–4,3
Білірубін непрямої, мкмоль/л	9,86 ± 0,27	6,4–17,1
Аланінамінотрансфераза, од./л	24,05 ± 3,67	12–48
Аспаратамінотрансфераза, од./л	21,61 ± 1,61	10–51
Ревматоїдний фактор, Мод/л	–	до 12

кої щільності (ХС ЛПВЩ), вони здатні знижувати вміст плазмових тригліцеридів (ТГ). Статини належать до найактивніших гіпохолестеринемічних засобів. Основний механізм дії цих препаратів полягає у блокуванні активності ГМГ-КоА редуктази, що призводить до зменшення утворення ХС у клітинах печінки, супроводжується збільшенням кількості рецепторів до ЛПНЩ на поверхні печінкових клітин, унаслідок чого підвищується відбирання з крові частинок ЛПНЩ та знижується рівень ХС ЛПНЩ. На тлі терапії статинами спостерігається зниження ХС ЛПНЩ в середньому на 25–40 %, помірне підвищення ХС ЛПВЩ – на 5–15 %, зниження рівня ТГ – на 10–40 %. Ефекти статинів є дозозалежними [6].

Результати та обговорення

Як свідчать результати дослідження, терапія статинами сприяє зниженню рівнів загального ХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ. Статини – це інгібітори початкової та проміжної стадій ендogenous синтезу ХС за рахунок специфічного пригнічення ГМГ-КоА-редуктази [6]. ГМГ-КоА швидко метаболізується зворотно до ацетил-КоА, що бере участь у багатьох процесах біосинтезу в організмі [6]. Поряд із безпосереднім впливом на ліпід-

ний склад крові статини вносять плейотропні ефекти препаратів, впливають на функціональний склад формених елементів крові, ендотелію, реологічні властивості крові [1, 4, 5]. Доведено, що препарати цієї групи стабілізують співвідношення ендотеліальних вазодилататорів і вазоконстрикторів шляхом стимулювання синтезу NO та пригнічення секреції ендотеліну-1 [14]. Ще одним потенціальним механізмом нормалізації ендотеліальної функції під впливом статинів є антиоксидантний ефект препаратів [14]. Поряд із поліпшенням функціонального стану ендотелію, на тлі терапії ловастатином знижується агрегаційна активність тромбоцитів. Статини також мають виражений вплив на реологічні властивості крові. Про це свідчить зниження її в'язкості на всіх швидкостях зсуву, зменшення агрегації та збільшення деформованості еритроцитів. Вплив препаратів на функціональний стан еритроцитів у більшості випадків зумовлений змінами ліпідного складу поверхневої мембрани, оскільки агрегаційна активність еритроцитів залежна від її стану. Безпосереднього протизапального ефекту статини не мають, і це може бути зумовлено гіполіпідемічною, антиоксидантною та ендотелійпротекторною дією препарату.

У великому арсеналі гіполіпідемічних препаратів особливе місце посідають статини, які також мають низку плейотропних властивостей.

Крім гіпохолестеринемічного, статини володіють додатковими, так званими плейотропними ефектами, які полягають у впливі на функцію ендотелію, у протизапальній, імунодепресивній, антитромботичній дії, гальмуванні проліферації гладком'язових клітин, оксидантного стресу, у впливі на апоптоз. Також відомий антиішемічний ефект цих препаратів, повідомляється про можливі ефекти статинів у профілактиці пароксизмів миготливої аритмії. Завдяки здатності окремих статинів до зниження насичення жовчі холестерином їх можна використовувати для розчинення холестеринових каменів [6].

Пацієнтам слід призначати стандартну холестеринознижувальну дієту до початку прийому статинів, якої вони мають обов'язково дотримуватись під час усього курсу лікування статинами.

Центральним механізмом дії та основою клінічної ефективності статинів є вплив препаратів на стан ліпідного обміну. В наших пацієнтів показники загального ХС (5,3 Ммоль/л) та бета-ліпопротеїдів (58,5 од.) були завищеними. Встановлено, що зменшення під впливом статинів рівнів ХС, ЛПНП і ТГ на 25–35 % асоціюється зі зниженням частоти розвитку інфаркту міокарда

та смерті від патології коронарних судин на 24–37 % [14].

Водночас пояснити ефективність статинів лише впливом на рівень ліпідів крові та розміри атеросклеротичних бляшок не можна. Як свідчать результати досліджень, зниження ризику розвитку гострих судинних подій в осіб, які приймають статини, значною мірою залежить від вияву плейотропних ефектів препаратів: ендотелійпротекторного, антиагрегантного, протизапального, антиоксидантного та антипроліферативного [1].

Плейотропні ефекти статинів важливі для досягнення сприятливих клінічних результатів терапії у хворих будь-якого віку, проте в лікуванні пацієнтів старших вікових груп з ішемічною хворобою серця (ІХС) їх значущість значно підвищується. Це пояснюється віковими особливостями перебігу захворювання, а також тим, що ускладнення судинного русла при ІХС в осіб літнього віку не обмежується окремою судиною, носить дифузний характер із залученням мікроциркуляторного русла та розвитком мікроциркуляторної ішемії, зумовленої локальним порушенням гемоваскулярного гомеостазу. Своєю чергою, ендотеліальна дисфункція, підвищення агрегаційної активності формених елементів крові, зміна реологічних показників, які спостерігаються у літньому віці навіть без судинної патології, є чинниками ризику розвитку й обтяжують перебіг захворювань серцево-судинної системи.

У дослідженні 6 пацієнтів (21,4 %) мали ішемічну хворобу серця, 5 (17,8 %) — гіпертонічну хворобу, 1 (3,5 %) — серцеву недостатність, 3 (10,7 %) — атеросклеротичний кардіосклероз, 1 (3,5 %) — мітральну ваду серця.

Антиішемічна дія статинів зумовлена гіполіпідемічним, ендотелійпротекторним, антиагрегантним, протизапальним ефектами. Вплив статинів на вказані показники сприяє поліпшенню кровотоку в мікросудинах [4, 5].

Для цих змін хворі з НІПК — БЦ протягом 6 міс приймали препарат групи статинів «Ловастатин-КМП» по 20 мг 1 раз на добу після вечері.

Висновки

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що застосування при НІПК — БЦ комплексної стандартної системної терапії в поєднанні з препаратами групи статинів сприяє досягненню кращих результатів лікування, що клінічно виявляється у швидшому та стійкішому усуненні симптомів ураження шкіри, зменшенні набрякового синдрому. Інструментальним підтвердженням ефективності розробленого методу є нормалізація стану гемомікроциркуляції, про що свідчать

дані капіляроскопії нігтьового ложа стопи та бульбарної мікроскопії, які достовірно покращилися після курсу лікування, біохімічних показників (загальний холестерин, бета-ліпопротеїди), а також профілактика серцево-судинних усклад-

нень. Застосування при НІПК — БЦ методу комбінованої терапії дало змогу в 1,3 разу скоротити терміни перебування у стаціонарі та зменшити кількість рецидивів, а також подовжити тривалість ремісії (з 11 до 12 місяців).

Список літератури

1. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов // Кардиология.— 2008.— № 8.— С. 60—68.
2. Дерматовенерология: навчальний посібник для лікарів і лікарів-інтернів / За ред. В.П. Федотова, А.Д. Дюдюна, В.І. Степаненка.— Дніпропетровськ, К., 2008.— 600 с.
3. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний: пер. с англ. / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти.— М.: МЕДпресс-информ, 2008.— 736 с.
4. Коркушко О.В., Лишнева В.Ю., Дужак Г.В. и др. Ловастатин-КМП в лечении пациентов старших возрастных групп с ишемической болезнью сердца // Укр. мед. часопис.— 2003.— № 1.— С. 90—96.
5. Коркушко О.В., Лишнева В.Ю. Лікування клінічних проявів атеросклерозу— від гіполіпемічної терапії до антиатеросклеротичного лікування // Мистецтво лікування.— 2003.— № 6.— С. 96.
6. Ловастатин: довідник лікарських засобів: У 2 т. / Ред. кол.: В.Т. Чумак (голов. ред.) та ін.— К.: Моріон, 2007.— Т. 2.— С. 350—352.
7. Потеекаев Н.С., Курдина М.И., Ястребова Р.И. и др. К клинике и терапии целлюлита // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2000.— № 5.— С. 15—17.
8. Concheiro J., Loureiro M., Gonzalez-Vilas D. et al. Erysipelas and cellulitis: a retrospective study of 122 cases: article in Spanish // Actas Dermosifiliogr.— 2009.— Vol. 100, N 10.— P. 888—894.
9. Dupuy A., Benchikhi H., Roujeau J.C. et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study // BMJ.— 1999.— Vol. 318, N 7198.— P. 1591—1594.
10. Duvanel T., Harms M. Erysipelas and infectious cellulitis: classification, diagnostic approach and treatment: article in French // Schweiz. Rundsch. Med. Prax.— 1987.— Vol. 76, N 9.— P. 216—219.
11. Evidence-based dermatology / ed. by H. Williams, M. Bigby.— 2nd ed.— Malden, Mass.; Oxford: Blackwell Pub BMJ Books, 2008.— 723 p.
12. Manual of clinical problems in dermatology: with annotated references / ed. by S.M. Olbricht, M.E. Bigby, K.A. Arndt.— Boston: Little, Brown, 1992.— 409 p.
13. Pavlitsky F., Amrani S., Trau H. Recurrent erysipelas: risk factors // J. Dtsch. Dermatol. Ges.— 2004.— Vol. 2, N 2.— P. 89—95.
14. Stalker T.J., Lefer A.M., Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid // Br. J. Pharmacol.— 2001.— Vol. 133, N 3.— P. 406—412.

Ж.В. Королёва

Состояние и коррекция биохимических показателей у больных с неуточненной инфекцией подкожной клетчатки — бактериальным целлюлитом

Цель работы — исследование биохимических показателей и подтверждение эффективности разработанного метода лечения (препараты группы статинов) для нормализации биохимических показателей (общий холестерин, бета-липопротеиды) и профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с неуточненной инфекцией подкожно-жировой клетчатки — бактериальным целлюлитом.

Материалы и методы. Изучены биохимические показатели и сопутствующая патология у женщин с неуточненной инфекцией подкожной клетчатки — бактериальным целлюлитом и проведена коррекция лечения препаратами группы статинов.

Результаты и обсуждение. Исследование показывает, что применение при неуточненной инфекции подкожной клетчатки — бактериальном целлюлите комплексной стандартной системной терапии в сочетании с препаратами группы статинов позволяет достичь лучших результатов лечения, что клинически проявляется в более быстром и устойчивом устранении симптомов поражения кожи и уменьшении отека. Подтверждением эффективности разработанного метода лечения является нормализация состояния гемомикроциркуляции, показатели которой достоверно улучшились после курса лечения, биохимических показателей (общий холестерин, бета-липопротеиды), а также профилактика сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы. Применение при неуточненной инфекции подкожной клетчатки — бактериальном целлюлите метода комбинированной терапии позволило в 1,3 раза сократить сроки пребывания в стационаре и уменьшить количество рецидивов, а также увеличить продолжительность ремиссии (с 11 до 12 месяцев).

Zh.V. Koroliova

State and correction of biochemical parameters of patients with unspecified infection of hypoderm — bacterial cellulitis

Purpose — to study biochemical parameters and confirm the effectiveness of the developed method of treatment (statin drugs) for normalization of biochemical parameters (total cholesterol, beta-lipoproteins) and profilaxis of complications on the part of the cardiovascular system in patients with unspecified infection of hypoderm — bacterial cellulitis.

Materials and methods. We studied the biochemical indicators and associated pathology in women with unspecified infection of hypoderm — bacterial cellulitis and conducted the correction of treatment with statins.

Results and discussion. The study shows that the use of complex standard systemic therapy in combination with statin drugs can help to achieve better results of treatment of unspecified infection of the hypoderm - bacterial cellulitis, which is clinically manifested in a more rapid and sustained elimination of the symptoms of skin lesion and reduced edema syndrome. The effectiveness of the developed method of treatment is confirmed by normalisation of hemomicrocirculation whose parameters significantly improved after treatment, biochemical parameters (total cholesterol, beta-lipoproteins) as well as the prevention of cardiovascular complications.

Conclusions. The use of the method of combination therapy for unspecified infection of hypoderm — bacterial cellulitis has allowed us to shorten the hospitalization period by 1.3 times and reduce the number of relapses, as well as to increase the duration of remission (from 11 to 12 months).



Х.Р. Халидова,
Г.А. Исмаилова, Ш.И. Ибрагимов
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
дерматологии и венерологии
МЗ Республики Узбекистан,
Ташкент

Клинико-иммунологические аспекты эпидемического типа саркомы Капоши

Ключевые слова

ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, эпидемический тип саркомы Капоши, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, цитокины.

Эпидемический тип саркомы Капоши (ЭСК), выделенный в начале 1980-х, является «оппортунистической» опухолью и считается «индикаторным» заболеванием при ВИЧ-инфекции [2, 3, 8].

Иммунологические сдвиги при ЭСК — типичные проявления вторичного иммунодефицита, характеризующегося устойчивым снижением количественных и функциональных показателей специфических и/или неспецифических факторов иммунорезистентности. Иммунодефицит при ЭСК проявляется двумя синдромами: инфекционным, обусловленным ВИЧ-инфекцией и герпесвирусом 8-го типа, и иммунопролиферативным, где субстратом опухолевого процесса является ткань, принимающая активное участие в реализации иммунного ответа. Рост опухоли сопровождается изменением активности функционального состояния иммунной системы и характеризуется трансформацией иммунного ответа, нарушениями в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов, активной миграцией цитотоксических лимфоцитов в очаги поражения [1, 6, 7].

Предполагается, что опухоль за счет синтеза различных регуляторных веществ — цитокинов — индуцирует иммуносупрессию, что приводит к неэффективности противоопухолевого иммунитета. Поэтому одним из направлений исследования особенностей трансформации иммунного ответа у больных ЭСК является изучение роли цитокинов, обеспечивающих функцию межклеточных коопераций, позитивную и негативную иммунорегуляцию защитных функций организма. В литературе освещаются различные аспек-

ты изучения цитокинов при иммунодефицитных состояниях. Но, несмотря на многочисленные исследования, вопросы иммунопатогенеза ЭСК и комплексного анализа цитокинов остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения [4, 5].

Актуальность проблемы обусловлена неполнотой знаний о характере взаимодействия инфекционного агента и макроорганизма, его влиянием на состояние противoinфекционной защиты и системы иммунитета в целом.

В связи с этим изучение клинико-иммунологических особенностей и определение патогенетической роли нарушений цитокинового профиля — ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ — в патогенезе эпидемического типа саркомы Капоши представляет собой актуальную и значимую проблему современной медицины.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 44 пациента с ЭСК в возрасте ($37,7 \pm 2,3$) года. Группу контроля составили 45 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу.

Иммунологические исследования проводили в лаборатории иммуноцитокринов Института иммунологии АН РУз в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в Институте иммунологии МЗ РФ и в Институте иммунологии АН РУз (1992, 2001). Фенотип иммунокомпетентных клеток определяли с помощью моноклональных антител производства ООО «Сорбент» Института иммунологии МЗ РФ методом непрямого розеткообразования с использованием стабилизированных эритроцитов.

Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (1965) с помощью моноспецифических сывороток производства НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН РФ согласно инструкции.

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом селективного осаждения, основанном на осаждении ЦИК 3,75 % раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ) с последующим спектрофотометрическим измерением оптической плотности пробы (V. Haskova и соавт., 1978).

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали путем инкубации смеси лейкоцитов и частичек латекса с использованием меламина-формальдегидного латекса (1,5 мк) производства НИИ биологического приборостроения.

Определение содержания интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ), основанное на твердофазном «сэндвич-варианте» иммуноферментного анализа, проводили с помощью тест-систем производства Вектор-Бест (Новосибирск, РФ).

Результаты исследования статистически обрабатывали путем вычисления средних арифметических и их стандартных ошибок. Существенность различий средних величин оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Среди 44 пациентов с ЭСК мужчин было 34 (77,3 %), женщин – 10 (22,7 %), городских жителей – 25 (56,8 %), сельских – 19 (43,2 %). Длительность ЭСК в среднем составила ($3,3 \pm 1,5$) года, давность заражения ВИЧ-инфекцией – ($5,7 \pm 1,9$) года. На момент обследования у больных ЭСК преобладали жалобы на сопутствующие заболевания мочеполовой системы – 15 (34,1 %). Параллельно у 28 (63,6 %) пациентов отмечались вирусные инфекции, характеризующиеся поражением кожи и слизистых оболочек. Грибковые инфекции кожи стоп и ногтей были обнаружены у 36 (81,8 %), другие поверхностные микозы, в том числе разноцветный лишай, у 25 (56,8 %), лямблии и другие кишечные инвазии – у 24 (54,5 %) пациентов. Причиной заражения ВИЧ-инфекцией у 72,7 % пациентов была беспорядочная половая связь, у 22,7 % – внутривенные инъекции лекарств и другие медицинские вмешательства, в том числе у 6,9 % – гемотрансфузии. Важной отличительной клинической особенностью ЭСК было первичное поражение кожи лица, слизистых оболочек и верхних конечностей. Излюбленная локализация – кончик носа и твердое небо. Кожно-патологический

процесс распространялся сверху вниз. В наших наблюдениях в 15 % случаев при ЭСК первично поражалась слизистая оболочка полости рта.

Результаты изучения состояния иммунной системы больных ЭСК (табл. 1) показали снижение экспрессии Т-лимфоцитов ($CD3^+$ -клеток; $p < 0,05$), которое сопровождалось снижением количества $CD4^+$, что говорит об ингибировании Т-хелперов у ВИЧ-инфицированных больных ЭСК. Выявлено повышение относительного и абсолютного числа супрессорных цитотоксических $CD8^+$ -лимфоцитов до $22,4 \pm 0,59$ ($p < 0,05$) и 236 ± 17 ($p \geq 0,05$) соответственно. За счет неравнозначного изменения количества $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов отмечалось достоверное снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) до $0,9 \pm 0,07$ ($p < 0,05$). Известно, что субпопуляция $CD8^+$ -лимфоцитов принимает участие в системе противоопухолевого ответа. Другой фракцией

Таблица 1. Иммунологические показатели больных ЭСК

Показатель	Практически здоровые (n = 45)	Больные ЭСК (n = 44)
Лейкоциты, кл./мкл	6236 ± 272	6733 ± 98
Лимфоциты, % кл./мкл	$38,2 \pm 1,6$ 2342 ± 121	$34,4 \pm 1,1^*$ 2028 ± 45
$CD3^+$, % кл./мкл	$62,7 \pm 1,7$ 1437 ± 85	$44,3 \pm 0,7^*$ $987 \pm 85^*$
$CD4^+$, % кл./мкл	$26,4 \pm 0,7$ 357 ± 18	$20,5 \pm 0,9^*$ $221 \pm 29^*$
$CD8^+$, % кл./мкл	$15,7 \pm 0,4$ 212 ± 14	$22,4 \pm 0,6^*$ 236 ± 17
ИРИ ($CD4^+/CD8^+$)	$1,7 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1^*$
$CD20^+$, % кл./мкл	$11,7 \pm 1,3$ 258 ± 28	$27,8 \pm 0,4^*$ $648 \pm 43^*$
$CD16^+$, %	$18,8 \pm 1,6$	$23,4 \pm 2,4^*$
IgA, г/л	$2,2 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,1^*$
IgM, г/л	$1,1 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$
IgG, г/л	$14,7 \pm 0,9$	$17,6 \pm 0,8^*$
ЦИК, усл. ед.	$10,6 \pm 0,7$	$27,3 \pm 0,8^*$
Нейтрофилы, % кл./мкл	$53,3 \pm 1,7$ 3321 ± 88	$52,2 \pm 1,8$ 3115 ± 81
ФИ, %	$59,5 \pm 1,6$	$41,0 \pm 0,9^*$
ФЧ	$4,4 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,1^*$

Примечание. * Различия с практически здоровыми пациентами статистически значимы. Так же в табл. 2 и 3.

лимфоцитов, также играющей роль в противоопухолевом иммунитете, являются CD16⁺. Эта популяция лимфоцитов способна лизировать определенные опухолевые клетки-мишени без предварительного контакта и развития реакции типа иммунного ответа. Установлено, что у больных ЭСК в периферической крови повышается содержание CD16⁺-клеток до $23,4 \pm 2,4$ ($p < 0,05$). Можно предположить, что увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов и CD16⁺-клеток является компенсаторной реакцией, направленной на стимуляцию противоопухолевой иммунореактивности.

Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов показало значительное снижение их активности в сравнении с контрольной группой. Отмечалось достоверное снижение числа как активных нейтрофилов, способных к фагоцитозу ($41,0 \pm 0,9$ по сравнению с $59,5 \pm 1,6$ в контроле; $p < 0,05$), так и захватываемых ими фагоцитарных частиц ($3,1 \pm 0,1$ по сравнению с $4,4 \pm 0,1$ в контроле; $p < 0,01$). Супрессия неспецифической защиты в свою очередь ведет к дефициту Т-клеточного звена иммунитета, снижению количества Т-хелперов (CD4⁺-клетки), тем самым формируя взаимозависимый эффект, еще в большей степени усугубляющий иммуносупрессию.

Определение количества В-лимфоцитов (CD20⁺) выявило достоверное их увеличение в сравнении с контролем ($p < 0,05$). В отношении концентрации иммуноглобулинов отмечен односторонний характер роста основных классов, что интерпретируется как следствие хронической антигенной стимуляции. Содержание IgA, IgG, IgM превышало данные контроля в 1,4; 1,2 и 1,3 раза соответственно. Повышение содержания ЦИК ($27,3 \pm 0,8$ при контроле $10,6 \pm 0,7$; $p < 0,05$) в сыворотке крови может быть связано с недостаточной реактивностью фагоцитирующих клеток. Известно, что нейтрофильные гранулоциты являются ключевыми клетками в утилизации иммунных комплексов из периферической крови.

При оценке системы клеток с маркерами апоптоза и пролиферации (табл. 2) CD95⁺, CD25⁺ отмечалось снижение CD25⁺-лимфоцитов, несущих рецепторы к ИЛ-2, и рост относительных значений экспрессии CD95⁺ ($34,3 \pm 1,8$ по сравнению с $21,3 \pm 0,4$ в контроле, $p < 0,01$). Повышенная экспрессия рецепторов CD95⁺ указывает на дисбаланс активационных сигналов, что ведет к развитию иммунного ответа по пути апоптоза, вызывает уменьшение интенсивности противовирусного иммунитета и способствует ускользанию вирусов ВИЧ-инфекции и HHV-8 от эффекторных механизмов иммунной системы.

Наблюдалось повышение количества лимфоцитов поздней активации с антигенами CDHLADr⁺, которые являются антигенами комплекса гистосовместимости класса HLA II и содержатся на зрелых активированных Т-лимфоцитах.

Цитокиновая сеть является важнейшим регуляторным механизмом межклеточных взаимодействий. Нормальная функция иммунной системы строится на балансе содержания иммунорегуляторных цитокинов, имеющих про- и противовоспалительные направления. Нарушение баланса продукции цитокинов имеет важное значение в иммунопатогенезе хронизации и прогрессировании заболевания. Сегодня известно, что многие цитокины (ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-α, ИЛ-23, ИЛ-24) вырабатываются как лимфоцитами, так и опухолевыми клетками. Также известно, что ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1α способны продуцироваться опухолевыми клетками и проявляют себя как факторы усиления опухолевой прогрессии, активирующие ангиогенез и миграцию опухолевых клеток, а ФНО-α, являясь индуктором апоптоза и неангиогенеза, может вызывать усиление гибели лимфоцитов и распространение опухолевых клеток [1, 4].

Анализ провоспалительных цитокинов показал достоверное повышение ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8 (табл. 3) в 8,2, в 2,4 и в 3,4 раза соответственно. ФНО-α, являясь индуктором апоптоза, оказывает прямое цитопатическое действие на инфицированные ВИЧ Т-хелперы, усиливая иммуносупрессию.

ИЛ-6 играет центральную роль в неспецифическом противовирусном иммунитете наряду с ФНО-α и является регулятором процессов созревания антителопродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и самой продукции иммуноглобулинов. Высокие достоверные концентрации ИЛ-6 ($35,6 \pm 3,7$) пг/мл коррелируют с высоким содержанием В-лимфоцитов и концентрацией IgG.

ИЛ-6 и ФНО-α, которые являются, с одной стороны, ростовыми факторами, обеспечивающими пролиферацию и иммунорезистентность опухолевой ткани, стимулирующими ангиогенез, а с другой — ингибиторами Т-клеточного звена иммунитета и гамма-интерферона (ИФН-γ), ослабляют противовирусный иммунитет и усиливают онкорост. Очевидно, эти цитокины являются диагностическими критериями злокачественности процесса.

С гиперпродукцией ФНО-α и ИЛ-6 связывают развитие при ВИЧ-инфекции лихорадки, анемии, диареи, кахексии и патологических изменений на коже и слизистых оболочках при саркоме Капоши.

Результаты исследования уровня ИЛ-2 и ИФН-γ в сыворотке крови пациентов с ЭСК выявили достоверное снижение показателей: $(7,9 \pm 2,6)$ пг/мл и $(10,7 \pm 1,8)$ пг/мл соответственно. Низкое содержание ИЛ-2 в сыворотке крови больных ЭСК наблюдалось на фоне статистически достоверного снижения относительного количества CD3⁺, CD4⁺-лимфоцитов.

ИЛ-2 увеличивает продукцию эндогенных интерферонов, вызывающих прямой апоптоз опухолевых и зараженных вирусом клеток. ИЛ-2 в синергизме с ИФН-γ индуцируют антипролиферативный ответ, являясь противоопухолевыми цитокинами, активируют клональную пролиферацию Т-лимфоцитов, мобилизуют цитотоксические лимфоциты и натуральные киллеры на борьбу с опухолью. Снижение концентрации ИФН-γ и ИЛ-2 способствует снижению противоопухолевой, противовирусной и противомикробной защиты и, следовательно, развитию оппортунистических заболеваний.

ИЛ-4 является фактором дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, он активирует синтез иммуноглобулинов, стимулирует субпопуляцию CD8⁺-лимфоцитов, подавляет продукцию цитокинов ИЛ-2, ИФН-γ. Достоверных изменений уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 по сравнению с контрольной группой не наблюдали: $(6,8 \pm 3,1)$ и $(6,3 \pm 5,2)$ пг/мл соответственно.

Таким образом, при изучении иммунного статуса больных ЭСК выявлено снижение CD3⁺, CD4⁺-лимфоцитов на фоне роста количества CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов, CD16⁺-естественных киллеров, гиперпродукции основных классов иммуноглобулинов, повышение экспрессии активационных маркеров CD95⁺, CDHLADr⁺ и угнетение CD25⁺. Выявлено снижение продукции цитокинов ИФН-γ, ИЛ-2 и гиперпродукцию ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8.

Выводы

На фоне уменьшения общего пула Т-лимфоцитов и Т-хелперов, дисбаланса основных субпопуляций (CD4⁺ и CD8⁺) наблюдается изменение эффективности межклеточных взаимодействий, проявляющееся нарушением баланса цитокинов, с преобладанием провоспалительных интерлейкинов. Дисбаланс в иммунорегуляторных клетках и цитоки-

Таблица 2. Маркеры ранней и поздней активации лимфоцитов у больных ЭСК

Показатель	Практически здоровые (n = 45)	Больные ЭСК (n = 44)
CD25 ⁺ , %	25,4 ± 1,09	21,8 ± 1,72
CD95 ⁺ , %	21,3 ± 0,42	34,3 ± 1,81*
CDHLADr ⁺	10,8 ± 1,2	15,2 ± 1,54*

Таблица 3. Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных ЭСК, пг/мл

Показатель	Практически здоровые (n = 45)	Больные ЭСК (n = 44)
ФНО-α	25,5 ± 2,2	210,6 ± 9,5*
ИЛ-6	14,8 ± 1,3	35,6 ± 3,7*
ИЛ-8	6,8 ± 1,6	23,4 ± 3,5*
ИЛ-2	10,3 ± 1,1	7,9 ± 2,6*
ИФН-γ	25,7 ± 1,3	10,7 ± 1,8*
ИЛ-4	6,3 ± 5,2	6,8 ± 3,1

нах способствует развитию комбинированного индуцированного вторичного иммунодефицита.

При саркоматозном процессе, сопряженном с ВИЧ-инфекцией, происходит активизация гуморального иммунитета, повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов. Наряду с дефицитом Т-клеточного звена иммунитета в динамике болезни отмечена функциональная недостаточность нейтрофилов.

Снижение количества CD4⁺, фагоцитарной активности нейтрофилов, концентрации ИЛ-2, ИФН-γ способствует подавлению противовирусного иммунитета и, как следствие, стимулированию репликации вирусов ВИЧ-инфекции и HNV-8, активизации другой вирусной, грибковой, паразитарной инфекции. Цитокины ИЛ-6 и ФНО-α, являясь одновременно ростовыми факторами, обеспечивающими пролиферацию опухолевой ткани и ангиогенез, и также ингибиторами клеточного звена иммунитета и γ-ИФН, ослабляют противовирусную и противоопухолевую защиту организма.

Список літератури

1. Барышников А.Ю. Взаимоотношения опухоли и иммунной системы организма // Практическая онкология.— 2003.— Т. 4, № 3.— С. 127—130.
2. Молочков А.В., Казанцева И.А., Гурцевич В.Э. Саркома Калоши.— М.: Бином, 2000.— 144 с.
3. Новикова Н.В., Чистякова И.А., Резайкина А.В. Саркома Капоши: современные данные о патогенезе, клинике и терапии // Вестн. дерматол. и венерол.— 2002.— № 3.— С. 44—46.
4. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление.— 2004.— Т. 3, № 2.— С. 16—22.
5. Babal P., Pec J. Kaposi's sarcoma — still an enigma // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2003.— Vol. 17 (4).— P. 377—380.
6. Moore P.S., Chang Y. Detection of herpes-like DNA sequence in Kaposi's sarcoma patients with and without HIV infection // N. Eng. J. Med.— 2005.— Vol. 332.— P. 1181—1185.
7. Nishikawa H., Jager E., Ritter G. et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells control the induction of antigen-specific CD4⁺ helper T cell responses in cancer patients // Blood.— 2005.— Vol. 106.— P. 1008—1011.
8. O'Connor P.G., Scadden D.T. AIDS Oncology // Inf. Dis.Clin. North. Am.— 2000.— Vol. 14, iss. 4.— P. 945—965.

Х.Р. Халідова, Г.А. Ісмаїлова, Ш.І. Ібрагімов

Клініко-імунологічні аспекти епідемічного типу саркоми Капоші

У сироватці крові 44 пацієнтів з епідемічним типом саркоми Капоші віком ($37,7 \pm 2,3$) року вивчали показники клітинної, гуморальної ланок імунітету, лімфоцитів з маркерами ранньої та пізньої активації, деяких прозапальних та протизапальних цитокинів. Встановлено, що на тлі зменшення загального пулу Т-лімфоцитів, Т-хелперів, дисбалансу основних субпопуляцій (CD4⁺ і CD8⁺), функціональної недостатності нейтрофілів, активізації гуморального імунітету, наростання рівня сироваткових імуноглобулінів, циркуляційних імунних комплексів спостерігається зміна ефективності міжклітинних взаємодій, що виявляється в порушенні балансу цитокинів з переважанням прозапальних інтерлейкінів. Дисбаланс у імунорегуляторних клітинах і цитокіну свідчить про порушення противірусного та протипухлинного імунітету.

Kh.R. Khalidova, H.A. Ismailova, Sh.I. Ibragimov

Clinical and immunological aspects of the epidemic type of Kaposi's sarcoma

Indicators of cellular, humoral components of immune system, lymphocytes with markers of early and late activation, certain pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines were studied in the serum of 44 patients with epidemic Kaposi's sarcoma type aged (37.7 ± 2.3) years. It was found that a change in the efficiency of intercellular interactions manifested by cytokine imbalance with a predominance of pro-inflammatory interleukins was observed despite the decrease in the total pool of T-lymphocytes, T-helper cells, imbalance of major subpopulations (CD4⁺ and CD8⁺), functional impairment of neutrophils, activation of humoral immunity, increased levels of serum immunoglobulins, circulating immune complexes. Imbalance in immunoregulatory cells and cytokine shows a violation of antiviral and antitumor immunity.



О.Ю. Туркевич

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Етіопатогенетичне обґрунтування використання системних антимікотиків у комплексному лікуванні при деяких сечостатевих інфекціях у жінок

Ключові слова

Бактеріальний вагіноз, вульвовагінальний кандидоз, рН, біоценоз, флуконазол, ітраконазол, інтерферон α -2b.

За даними літератури, серед збудників урогенітальних інфекцій, які щороку реєструють у світі, *Candida albicans* посідає одне з провідних місць [7, 12]. У вітчизняній та зарубіжній літературі наводяться досить суперечливі дані щодо поширення урогенітальних інфекцій [2, 13, 16]. Крім того, лишаються недостатньо з'ясованими питання етіопатогенезу і клінічної картини вірусної та бактеріальної асоціацій.

Проблема бактеріального вагінозу (БВ) є однією з найбільш дискусійних серед спеціалістів. БВ (найчастіша причина патологічних виділень) може з'явитись у жінки в будь-який період життя і бути як пов'язаним зі статевим життям, так і ні, хоча сексуальні партнери не інфікуються. Об'єктивно БВ не є захворюванням, що передається статевим шляхом (ЗПСШ), його доцільніше розглядати як дисбіоз піхви.

На думку більшості профільних фахівців, нині методологічний підхід до лікування БВ має бути спрямований на раціональне застосування комбінованої системної та місцевої етіотропної і патогенетично обґрунтованої терапії. Це пояснюється тим, що з розвитком запальних процесів сечостатевого каналу інфекційної етіології, зокрема й трихомонадної, відбуваються зміни фізичних та хімічних характеристик піхвового середовища (рН, температури, гідратації, кисневого потенціалу, рівня гормонів), що істотно впливає на кількісний та якісний склад

піхвової мікрофлори. Крім того, інфекція порушує і фізіологічний склад піхвової мікрофлори, що створює сприятливі умови для розмноження патогенних мікроорганізмів. Тому тактика лікування пацієнтів з урогенітальними інфекціями першочергово повинна бути спрямована на повну ерадикацію не лише специфічних збудників, а й різноманітної супутньої патогенної мікрофлори, що запобігатиме розвитку ускладнень і рецидивів. Лікування БВ має передбачати відновлення нормальної вагінальної мікрофлори та фізіологічне функціонування органів і тканин сечостатевого каналу.

За статистичними даними останніх років, показники рівня захворюваності на БВ в Україні лишаються стабільно високими [2–5, 10].

Патологічні виділення з піхви є однією з головних причин звернення жінок до лікаря. Під час обстеження у пацієнок часто виявляють ЗПСШ, у цьому випадку тактику лікаря достатньо чітко визначено у відповідних рекомендаціях. Значно складніша ситуація хворих, що скаржаться на виділення з піхви, в яких не виявляється безумовний патогенний мікроорганізм, а з патогенних збудників знаходять як максимум гриби роду *Candida*. Головними симптомами є виділення кремово-білого кольору, що супроводжуються свербінням, почервоніннями, дискомфортом. Бувають випадки, причому доволі часто, коли симптоми зникають самі по собі, а з

часом знову виявляються. Описано понад 100 біологічних видів дріжджоподібних грибів, серед яких найчастішим збудником вульвовагінального кандидозу (ВБК) є *Candida albicans*. Серед інших видів *Candida* клінічне значення мають переважно *C. glabrata* (5–10 %), *C. tropicalis* (3–5 %), *C. parapsilosis* (3–5 %), *C. krusei* (1–3 %), а також *C. pseudotropicalis* і *Saccharomyces cerevisiae*. Спектр клінічних виявів ВБК зумовлений різними факторами, зокрема видовою належністю. Нерідко захворювання набуває рецидивного перебігу, складно піддається терапії. Останнім часом спостерігається зниження чутливості грибів *Candida* до протигрибкових препаратів, що може бути однією з причин рецидиву. Класичним прикладом таких станів і причиною патологічних виділень з піхви є порушення нормального мікробного складу вагінального вмісту, внаслідок чого розвивається БВ. БВ виявляють за різними даними у 4,9–36 % пацієнток з виділеннями, зокрема і 20–25 % серед вагітних (Європейський посібник із ЗПСШ, 2004). У структурі захворювань репродуктивної системи БВ зустрічається в 40–60 % випадків. Етіологічні агенти, що спричинюють розвиток БВ, до кінця ще не вивчені, але безперечною є полімікробна етіологія цього стану. Захворювання на БВ протягом тривалого часу підвищує ризик розвитку запальних захворювань органів малого таза, створює серйозні проблеми після гінекологічних оперативних втручань. Крім того, БВ може стати причиною ускладнень вагітності і пологів, зокрема невиношування вагітності і передчасних пологів.

Однією з головних причин рецидиву уrogenітальних інфекцій є нераціональне використання препаратів для комплексного лікування [3, 9, 11, 17] та, на нашу думку, недостатня увага до застосування методів місцевої терапії, спрямованої на усунення патогенетичних причин розвитку захворювання.

Тактика лікування БВ має забезпечити повне етіологічне вилікування та запобігання ускладненням і рецидивам захворювання. Підвищення ефективності терапії потребує розроблення нових і удосконалених методів лікування, зокрема шляхом комплексного застосування препаратів системної та місцевої дії.

Більшість методів діагностики цих захворювань не відповідають повною мірою вимогам сучасної медицини. Це пов'язано з біологічними особливостями деяких збудників, що обмежує застосування комплексу бактеріологічних та імунологічних методів. Дослідники працюють над створенням нових, значно ефективніших діагностичних методів.

Важливими питаннями, які потребують поглибленого вивчення, є стан піхвового середовища і склад піхвової мікрофлори, а також дослідження комплексу чинників, що впливають на виникнення БВ та формування колонізаційної резистентності піхви при розвитку запального процесу трихомонадної етіології [6, 10, 13].

На думку більшості авторів, у розвитку рецидиву уrogenітальних інфекцій надзвичайно важливе місце належить насамперед складним взаємозв'язкам і взаємовпливу макро- і мікроорганізму [3, 5, 6, 11]. Особливості структури мікроорганізмів, метаболічних процесів, форм паразитування визначають їхню реактогенність, призводять до недостатньої імунологічної відповіді з боку макроорганізму та розвитку різних видів мімікрії з тривалим інфікуванням організму, сприяють хронізації процесу з проліферативними і прогресивними деструктивними явищами і дисплазією епітелію, лікування яких тільки системними препаратами не дає очікуваних результатів [5].

Разом з тим останнім часом унаслідок мінливості біологічних особливостей збудника та імунологічної реактивності організму людини типова клінічна картина ЗПСШ у деяких випадках зазнала змін (патоморфоз), і це суттєво ускладнює своєчасну та достовірну діагностику, а також методологічні підходи до тактики лікування змішаних уrogenітальних інфекцій [1, 2, 5, 8–10, 14, 15, 17].

Таким чином, наведене вище вказує на необхідність подальшого вивчення особливостей патогенезу і клінічного перебігу БВ та мікстрихомонадної інфекції у жінок, а також розроблення нових удосконалених алгоритмів і методів діагностики та патогенетично-обґрунтованих схем лікування захворювання.

Розвиток і характер перебігу різних запальних процесів значною мірою визначається станом реактивності організму. У відповідь на інвазію інфекційного агента у внутрішнє середовище організму також розвиваються захисні та адаптаційні реакції.

За високих значень рН виникають сприятливі умови для колонізації сечостатевої системи патогенними мікроорганізмами, а також загострення вірусної інфекції сечостатевого каналу з прихованим перебігом. Змішані інфекції або інфекції, що розвинулися на тлі вираженого дисбалансу складу мікроценозу піхви, спостерігаються в 20–30 % клінічно виражених випадків.

БВ негативно позначається на якості життя жінок. Показано, що за тривалих і рясних виділень з піхви у пацієнток можуть розвинутися психосоматичні порушення, у третини знижу-

ється працездатність, з'являються розлади статеві і репродуктивної функції, погіршується якість життя.

За даними деяких авторів, особливістю БВ є його схильність до рецидиву після лікування, що спостерігається не менш як у 50 % випадків.

Класичними методами лабораторного обстеження для встановлення діагнозу БВ є культуральне дослідження матеріалу із заднього зведення піхви та мікроскопічне дослідження мазка.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь жінки з вираженими симптомами БВ та з малосимптомним перебігом БВ. Пацієнткам виконано такі лабораторні обстеження: мікроскопія, імуноферментний аналіз (ІФА) на наявність IgG (ELISA), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Контрольну групу становили 20 здорових жінок. Використано ліцензоване програмне забезпечення для виконання статистичного аналізу, обладнання та реактиви сертифікованої лабораторії УНІЛАБ (м. Львів). Усіх пацієнтів поінформовано про те, які саме обстеження їм проводитимуть та з якою метою, на що отримано добровільну згоду.

Результати та обговорення

Проведено клініко-лабораторне обстеження 100 жінок віком від 17 до 65 років. У 80 (80 %) жінок клінічно і лабораторно (відповідно до критеріїв Амсела) встановлено діагноз бактеріального вагінозу (I група), у інших 20 пацієнток ознак БВ не виявлено, єдина можлива причина патологічних виділень — *Candida albicans* (II група).

У 89 % хворих дослідженням рН встановлено лужне піхвове середовище, а в 11 % — кисле.

За результатами дослідження первинного тла показників імунного статусу у хворих на БВ встановлено зниження відносного і абсолютного вмісту Т-лімфоцитів. Показники В-лімфоцитів статистично достовірно не змінювалися.

Також було досліджено деякі субпопуляції Т-лімфоцитів, які виконують функції Т-хелперів і Т-супресорів. Виявлено зниження відносного і абсолютного вмісту Т-лімфоцитів, що володіють супресорно-кілерними властивостями, та відповідно зниження співвідношення теофілін-резистентних/теофілін-чутливих клітин. Ці порушення супроводжуються зменшенням кількості моноцитів, еозинофілів, а також прискоренням ШОЕ.

На сьогодні доведено, що у протиінфекційному захисті, зокрема і при інфекційних ураженнях сечостатевого каналу, певну роль відіграє система імуноглобулінів, яка забезпечує утворення антитіл до антигенів збудників.

Враховуючи здатність IgM до аглютинації і високу комплементзв'язувальну активність, можна припустити, що імунна відповідь, яка супроводжується їх зростанням, є показником імунної недостатності.

Результати досліджень не продемонстрували достовірного підвищення вмісту IgA в сироватці крові хворих на БВ.

Виявлене підвищення вмісту IgG у сироватці крові обстежених є опосередкованим свідченням розвитку алергізації організму.

Також було досліджено вміст імуноглобулінів А, М, G у слизовій оболонці шийки матки. Ці імуноглобуліни визначають локальну резистентність до інфекційних агентів.

У більшості пацієнток порівняно з практично здоровими жінками спостерігалось вірогідне зниження вмісту IgA в слизовій оболонці цервікального каналу.

Рівень IgG у слизовій оболонці хворих вірогідно збільшувався, а IgM практично не змінювався.

Таким чином, в обстежених хворих показники стану місцевого імунітету корелювали з показниками імуноглобулінів у сироватці крові. Зокрема, якщо рівень IgA не зростав, це вказувало на зниження місцевого імунітету.

Однією з суттєвих причин розвитку рецидиву уrogenітальних інфекцій може бути стан імунного статусу макроорганізму. В абсолютної більшості обстежених із хронічним перебігом захворювання були позитивними лабораторні показники у вигляді високих титрів IgG, що свідчать про вірусні захворювання герпетичної групи та папіломавірусної інфекції в анамнезі. Окрім цього, у більшості пацієнток з вираженими явищами бактеріального вагінозу і відповідною мікроскопічною картиною в мазках та лабораторно підтвердженими змінами імунного статусу (результати імунологічних обстежень показували зсуви, що свідчили про вторинний імунодефіцит) встановлено інфікування вірусами герпетичної групи (методом ІФА, ППФ та ПЛР) та папіломавірусом людини, типи 16, 18, 31, 33, 35 (методом ПЛР), обов'язково призначали ліпосомальний інтерферон α -2b «Ліпоферон».

У лікуванні хворих з порушеннями вагінальної мікрофлори, зокрема і з бактеріальним вагінозом різної етіології, до останнього часу не приділяли уваги станові мікробіоценозу кишечника пацієнток. Однак це питання є дуже важливим, що пояснюється взаємозв'язком між кишечником і піхвою, адже вони анатомічно близько розташовані, тому можливе підселення умовно-патогенних мікробів з прямої кишки у піхву.

Оскільки практично у усіх жінок, як вказувалося вище, спостерігалися вияви ВВК і вияв-

лено дріжджоподібні гриби, було сформовано чотири групи пацієнток, які приймали проти-грибкові препарати: I — флуконазол у дозі 150 мг 1 раз/тиж 2 тижні; II — флуконазол 50 мг 1 раз/добу 2 тижні; III — ітраконазол оригінальний по 100 мг 2 рази/добу 6–7 днів, потім протягом 3 менструальних циклів по 100 мг у перший день циклу; IV — ітраконазол вітчизняний по 100 мг 2 рази/добу 6–7 днів, потім протягом 3 менструальних циклів по 100 мг у перший день циклу.

Після завершення курсу терапії в I групі досягнуто 65 % вилікування; у II групі — 75 %, у групах III та IV — 90 %. Отже, лікування ВВК ітраконазолом дає кращий результат, також немає статистично вірогідної різниці між результативністю лікування оригінальним та вітчизняним ітраконазолом.

Комплексна терапія включала застосування препаратів для нормалізації біоценозу слизових оболонок піхви («Вагісан» — 1 табл. 2 рази/добу 30 днів) та рН піхви (гель протягом 2–3 місяців)). Доцільність застосування препарату «Вагісан» зумовлена необхідністю нормалізації складу піхвової мікрофлори у хворих, а також запобігання розвитку вторинного дисбактеріозу. Досягнення відповідного терапевтичного ефекту забезпечується компонентами препарату.

Після завершення лікування всі хворі підлягали комплексному клініко-лабораторному обстеженню на етіологічне та клінічне вилікуван-

ня. Проведено також дослідження нормальної піхвової мікрофлори, зокрема на наявність лактобактерій (палички Додерляйна), та визначено рН піхвового середовища. Крім того, всі пацієнтки на етапі диспансерного обстеження після завершення курсу лікування підлягали контрольному інструментальному і спеціальному лабораторному обстеженню.

Висновки

При БВ в поєднанні з іншими неспецифічними, а також деякими специфічними збудниками до схем лікування потрібно включати препарати, що нормалізують біоценоз (як місцевий, так і загальний), та місцеві засоби для нормалізації рН піхви, причому є сенс призначати їх на суттєво довший за медикаментозну терапію період.

Оскільки в абсолютній більшості випадків БВ поєднується з ВВК, доцільно використовувати системні антимікотики.

У випадках вірусної персистенції, коли відбувається вплив хронічної інфекції герпетичного, і особливо папіломавірусного, походження на стан імунної системи, добрий результат дає попереднє призначення інтерферонів α -2b («Ліпоферон»), поєднане в разі потреби зі специфічною протимікробною терапією, засобами нормалізації біоценозу («Вагісан») та місцевими засобами, що нормалізують рН піхви у всіх випадках без винятку.

Список літератури

1. Базарнова М.А., Морозова В.Т. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Клиническая биохимия. Ч. 3.— К.: Вища школа, 1990.— 319 с.
2. Борис Ю.Б. Хронічні інфекційні запальні захворювання чоловічих статевих органів (імунопатогенез, діагностика, лікування): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.06 / Інст. урології та нефрології АМН України.— К., 2001.
3. Головкін А.В. Комплексна терапія хворих на трихомоноз етіотропними препаратами з корекцією всмокування у поєднанні з місцевими лікарськими формами (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2001.
4. Гречанська Л.В. Клініко-епідеміологічна характеристика та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, у ВІЛ-інфікованих: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Х., 2006.
5. Дюдюк А.Д. Комплексно-диференційована терапія і диспансеризація хворих з рецидивами уrogenітальних інфекцій (хламідіоз, трихомоніаз, уреаплазмоз, кандидоз, бактеріальний вагіноз): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2003.
6. Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. В.А. Молочкова, О.И. Иванова, В.В. Чеботарева.— М.: Медицина, 2006.— 632 с.
7. Коляченко В.Г., Степаненко В.І., Федорич П.В., Скляр С.І. Шкірні та венеричні хвороби.— Вінниця, Нова книга, 2006.— 424 с.
8. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник.— М.: Медицина, 1987.— 368 с.
9. Кубанова А.А., В.И. Кисина, Л.А. Блатун и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисинной.— М.: Литтерра, 2005.— 882 с.
10. Романкова О.І. Діагностика і лікування сечостатевого трихомоніазу у жінок з урахуванням показників стану піхвового середовища та клінічного перебігу захворювання: Автореф. дис. ...докт. мед. н.— К., 2005.
11. Сенчук Л.О. Комплексна терапія хронічних форм уrogenітального хламідіозу з урахуванням порушень біохімічного гомеостазу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 2 (25).— 2007.— С. 111.
12. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Т. 2.— М.: Медицина, 2005.— 544 с.
13. Bowden F., Garned G. Trichomonas vaginalis epidemiology parameterising and analysing a model of treatment interventions // Sex. Transm. Infect.— 2000.— Vol. 76.— P. 248–256.
14. Huppert J.S., Batteiger B.E., Braslins P et al. Use of an immunochromatographic assay for rapid detection of Trichomonas vaginalis in vaginal specimens // J. Clin. Microbiol.— 2005.— Vol. 43 (2).— P. 684–687.
15. Patel S.R., Wiese W., Patel S.C. et al. Systematic review of diagnostic tests for vaginal trichomoniasis // Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.— 2000.— Vol. 8 (5–6).— P. 248–257.
16. Prevalence and risk factors of genital Chlamydia trachomatis / V. Kucinskienė, I. Sutaitė, S. Valiukeviciene et al. // Medicina (Kaunas).— 2006.— Vol. 42, N 10.— P. 885–894.
17. Riggs M.A., Klebanoff M.A. Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis // Clin. Obst. and Gynecol.— 2004.— Vol. 47 (4).— P. 796–807.

А.Ю. Туркевич

Этиопатогенетическое обоснование использования системных антимикотиков в комплексном лечении при некоторых мочеполовых инфекциях у женщин

Цель — разработать оптимальные схемы комплексного лечения дисбиотических нарушений мочеполовой системы у женщин. Сравнить эффективность оригинального и отечественного итраконазола.

Материалы и методы. Мы проводили следующие обследования: микроскопию (wet-mount, световая с расцветкой по Романовскому—Гимзе, метиленовым синим, Papanicolaou, иммунофлуоресцентная), ИФА-диагностику на наличие Ig, ПЦР. Данные цитоморфологии, ИФА и ПЦР являются более объективными и информативными, чем клинические при постановке диагноза ЗПСШ. Есть смысл определять состояние иммунной защиты организма пациентов, в первую очередь исходя из анамнестических данных. Важным является применение у женщин методов местной терапии, в первую очередь с целью возобновления биоценоза влагалища и адекватного уровня pH, рядом с этиотропным лечением и препаратами системного влияния на возобновление различных составляющих гомеостаза.

Результаты и обсуждение. Проблема бактериального вагиноза, сочетанного с вульвовагинальным кандидозом, описана в статье и представлена схема этиопатогенетически обусловленного лечения, включающая интерфероны, итраконазол и некоторые другие средства.

Выводы. Поскольку в большинстве случаев бактериальный вагиноз сочетается с вульвовагинальным кандидозом, целесообразно в схеме лечения использовать системные антимикотики.

O.Yu. Turkevych

Etiopathogenetic justification of the use of systemic antimicrobics in the complex treatment of some urogenital infections in women

Goal — to develop optimal schemes of complex treatment of dysbiotic genitourinary disorders in women; to compare the effectiveness of the original and domestic itraconazole.

Materials and methods. We conducted the following examinations: microscopy (wet-mount, light microscopy by Romanovsky-Giemsa, methylene blue, Papanicolaou, immunofluorescent), ELISA diagnostics for the presence of Ig, PCR. Cytomorphology data, ELISA and PCR are more objective and informative than the clinical diagnosis in ZPSSH. It makes sense to determine the state of immune protection of patients primarily on the basis of medical history data. It is important that females used methods of local therapy, primarily aimed at restoring the vaginal biocenosis and adequate levels of pH, combined with etiotropic treatment and therapy with drugs of systemic effect on the resumption of the various components of homeostasis.

Results and discussion. The problem of bacterial vaginosis combined with vulvovaginal candidiasis is described in the article and a regimen is presented of etiopathogenic treatment including interferons, itraconazole, and some other remedies.

Conclusions. Since in most cases bacterial vaginosis is combined with vulvo-vaginal candidiasis it is advisable to use system antimycotics in the treatment.



А.А. Недужко

ГУ «Украинский научно-исследовательский противочумный институт имени И.И. Мечникова», Одесса
Одесский национальный медицинский университет

Иммунопатогенез ВИЧ-ассоциированных дерматозов α -герпесвирусной этиологии

Ключевые слова

ВИЧ-инфекция, α -герпесвирусы, иммунопатогенез, дерматозы, оролабиальный герпес, аногенитальный герпес, опоясывающий герпес.

Из 120 типов герпесвирусов (ГВ), изученных до настоящего времени, восемь выделены из организма человека, считаются патогенными и классифицированы в зависимости от подсемейственной принадлежности на α -, β - и γ -ГВ [1]. К α -ГВ относят вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2), вызывающие оролабиальный герпес (ОЛГ) и аногенитальный герпес (АНГ), а также вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3), вызывающий ветряную оспу (ВО) при первичном контакте и опоясывающий герпес (ОГ) при рецидиве. В 1919 г. А. Lowenstein впервые выделил ВПГ из элементов высыпаний у пациента с ОЛГ [24], а в 1922 г. С. Levaditi определил различие в этиологии ОЛГ/АНГ и ОГ [26]. Т.Н. Weller и соавт. в 1954 г. получили Нобелевскую премию за выделение ВГЧ-3 в культуре [49], а в 1962–1967 гг. было доказано существование двух типов ВПГ [26]. ОЛГ, АНГ и ОГ являются наиболее частыми дерматологическими нозоформами вирусной этиологии у ВИЧ-позитивных пациентов.

Патогенез развития α -герпесвирусной инфекции (α -ГВИ) состоит из следующих основных этапов: 1) первичное инфицирование; 2) транспорт вируса по аксону внутрь нейрона; 3) персистенция вируса в нейроне; 4) транспорт вируса по аксону из нейрона в кожу/слизистые оболочки; 5) выделение вируса в кожу/слизистые оболочки с/без развития клинических проявлений.

Первичное инфицирование

Способствующими факторами для заражения ВПГ-1/2 является повреждение рогового слоя

кожи, его истончение или отсутствие [7]. Вероятность заражения ВПГ-2 у ВИЧ-инфицированных в 4 и более раз выше по сравнению с лицами без ВИЧ-инфекции [25]. Доказана возможность суперинфекции ВПГ-1/2, причем на фоне ВИЧ-инфекции вероятность повторного инфицирования увеличивается многократно [35]. Определяющим условием для заражения ВПГ является прикрепление вирионов к специфическим рецепторам, расположенным на поверхности кератиноцитов и клеток Лангерганса (КЛ). В свою очередь на поверхности ВПГ-1/2 расположено более 10 гликопротеинов, которые участвуют в процессе инфицирования [42]. На начальных этапах инфицирования происходит взаимодействие ВПГ и элементов врожденного иммунитета с вовлечением натуральных киллеров (НК), КЛ и системы комплемента. В ходе последующих иммунологических взаимодействий происходит выработка следующих основных цитокинов: интерферон (ИФН), интерлейкин (ИЛ)-1,-6 и β -хемокины. ИФН- α считается одним из наиболее важных факторов взаимодействия с инфекцией на этапе первичного инфицирования [7]. Впоследствии дендритные клетки презентуют вирусный антиген CD8⁺ Т-лимфоцитам, что во взаимосвязи с активностью CD4⁺ Т-лимфоцитов приводит к развитию специфических иммунных реакций и выработке противогерпетических иммуноглобулинов. Гуморальный иммунитет в отношении α -ГВИ реализуется путем синтеза антител против оболочечных антигенов ГВ и мембранных антигенов инфицированных клеток. Частота развития клинических симптомов при

инфицировании ВПГ зависит от: 1) типа ВПГ (чаще для ВПГ-1 по сравнению с ВПГ-2); 2) состояния иммунной системы организма (чаще на фоне ВИЧ-инфекции).

Инфицирование ВГЧ-3 происходит воздушно-капельным путем, последующая вирусемия приводит к распространению инфекции в кожу и слизистые оболочки и образованию характерных проявлений ВО. В ходе развития первичной инфекции гуморальные и клеточные звенья иммунитета берут под контроль ВГЧ-3. Ветряной оспой в основном болеют в детском возрасте, поэтому среди взрослого населения это заболевание встречается редко. На фоне ВИЧ-инфекции при развитии ВО отмечается снижение продукции специфических иммуноглобулинов к ВГЧ-3 [47]. Недостаточный гуморальный иммунный ответ и другие нарушения иммунитета на фоне ВИЧ-инфекции могут приводить к более тяжелому течению ВО, а также к развитию атипичных форм.

Транспорт вируса по аксону внутрь нейрона

Перемещение α -ГВ в нервные ганглии при инфицировании происходит ретроградно (в сторону тел нейронов) при помощи белка — цитоплазматического динеина [41].

Персистенция вируса в нейроне

Еще в 1831 году R. Bright высказал предположение о невральном происхождении ОГ, а в 1861—1863 гг. F. von Varenprung подтвердил эту гипотезу, выявив характерные для ОГ поражения дорсальных ганглиев спинного мозга [31]. H. Head и A.W. Campbell в монографии 1900 г. впервые описали дерматомное распространение высыпаний ОГ [15]. В 1938 г. R. Dоегг в своих наблюдениях указывал на эндогенное воспроизведение (постоянную персистенцию) ВПГ в организме человека [26]. В 1965 г. B. Roizman впервые предположил, что персистенция ВПГ в нейронах может осуществляться двумя путями: 1) динамическим (кожным), когда репликация вируса происходит постоянно, на хроническом субклиническом уровне; 2) статическим (ганглионарным), когда в отсутствие клинических проявлений репликация вируса не происходит [36]. В 1971 г. J.C. Stevens и M.I. Cook экспериментально доказали, что ВПГ персистирует в нервных ганглиях [44], несколько позже, в 1975 г., было выяснено, что ВПГ-1 преимущественно находится в ганглиях тройничного нерва, а ВПГ-2 — в сакральных ганглиях [5]. S. Efsthioiu и соавт. в 1986 г. удалось выделить генетический материал ВПГ [10]. А в 1976 г. группа американских ученых во главе с T.J. Hill предположила,

что продукция вируса происходит постоянно, при этом на коже образуются микрофокусы инфекции, однако в большинстве случаев благодаря иммунной системе организма клинические проявления не развиваются [17]. В восьмидесятые годы прошлого столетия R.W. Нуман и соавт. экспериментально доказали возможность сохранения латенции ВГЧ-3 внутри нейронов в ганглии тройничного нерва [19], а в 1987 г. D.H. Gilden и соавт. выделили ВГЧ-3 из грудного ганглия [14].

Латентное пребывание α -герпесвирусов в нейронах

α -ГВ обладают общей способностью к сохранению латентности (отсутствию полноценной репликации) в ганглиях нейронов. Находясь в фазе латенции, α -ГВ продуцируют специфические вещества — транскрипты латентной инфекции (ТЛИ), которые впервые обнаружили W.G. Stroop и соавт. в 1984 г. [45]. ВПГ продуцирует как минимум восемь типов ТЛИ, а ВГЧ-3 вырабатывает пять подобных протеинов [28]. ТЛИ обеспечивают сохранение латенции вируса, что достигается путем предотвращения апоптоза инфицированных нейронов и препятствования суперинфицированию [33]. Особенностью латентно инфицированных нейронов является отсутствие вокруг них клеточной инфильтрации [11]. Было доказано, что внешние контакты с ВГЧ-3 (чаще всего с больными ВО) усиливают процесс [46].

Репликация α -ГВ в нейронах

Переход α -ГВ в литическую стадию развития характеризуется последовательной активацией сверхранних, ранних и поздних генов, сопровождающейся выработкой соответствующих протеинов. S. Feldman и соавт. в 2002 г. доказали, что большинство нейронов, инфицированных ВПГ-1, находятся в состоянии латенции и лишь незначительная часть (примерно 1 на 5000) участвует в полноценной репликации спонтанного типа с 10-дневным циклом; при этом вокруг активированных нейронов определяется клеточная инфильтрация [11]. Считалось, что иммунная система не в состоянии воздействовать на вирус, находящийся внутри нейрона, однако в последнее время выдвигается так называемая теория тройного взаимодействия: вирус — нейрон — иммунная система [20]. Доказано увеличение количества CD8⁺ Т-лимфоцитов вокруг тел нейронов и усиление выработки цитокинов, таких как CCL5 (представитель ИЛ-8), ИФН- γ и фактор некроза опухоли (ФНО) [32]. ИФН- γ — наиболее важный фактор, тормозящий репликацию α -ГВ на

уровне нейрона через угнетение сверххраненных вирусных протеинов [7].

На фоне ВИЧ-инфекции снижается абсолютное количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов и уменьшается продукция ИФН- γ других провоспалительных цитокинов, что вызывает нарушение функционирования $CD8^+$ Т-лимфоцитов [40]. Т. Schacker и соавт. предположили, что ВИЧ-иммуносупрессия в большей степени влияет на ослабление контроля над реактивацией вируса, чем на развитие клинических проявлений [38]. Кроме того, ослабление контроля над реактивацией ВПГ может быть связано со стрессовыми реакциями, УФ-облучением и менструацией.

ВГЧ-3 по сравнению с ВПГ имеет существенные отличия в механизмах сохранения латенции и реактивации: 1) разный уровень репликации вируса в нейронах (реактивация ВГЧ-3 носит диссеминированный характер с широким вовлечением иммунной системы, реактивация ВПГ происходит в одном нейроне); 2) разное количество латентно персистирующих вирусов (существенно ниже для ВГЧ-3 \rightarrow ниже вероятность реактивации); 3) различия в иммуногенезе на уровне нейрона (гибель нейрона при реактивации ВГЧ-3 \rightarrow уменьшение резервуара латентной инфекции/причина развития постгерпетической невралгии \rightarrow снижение вероятности рецидивов \rightarrow развитие клинических проявлений при рецидивах на разных участках кожи) [43].

Транспорт вируса по аксону из нейрона в кожу/слизистые оболочки

После продукции полноценных частиц α -ГВ с помощью специального белка — кинезина происходит их антеградный аксональный транспорт [41]. Существует две теории аксонального транспорта вируса: 1) раздельного транспорта (транспортировка вирусного капсида и гликопротеинов внутри происходит раздельно, а сборка полноценной вирусной частицы — перед выходом из аксона); 2) транспорта цельного вириона (перемещение полноценных капсидных (покрытых оболочкой) вирусов) [37]. Раздельный транспорт в большей степени характерен для ВПГ. Можно предположить, что выделение цельного вириона (ВГЧ-3) оставляет меньше возможностей для воздействия местного иммунитета и является одним из факторов, способствующих развитию более тяжелых клинических манифестаций ОГ по сравнению с ОЛГ и АНГ. При перемещении вируса по аксону не происходят процессы иммунологического взаимодействия, однако ряд химических субстанций может тормозить такое перемещение [27].

Выделение вируса в кожу/слизистые оболочки с развитием клинических проявлений и без них

Транспорт ВПГ при реактивации обычно осуществляется в тот же участок кожи/слизистой оболочки, через поверхность которого произошло первичное инфицирование [7], а для ВГЧ-3 — в участки кожи, где наблюдалась наибольшая плотность высыпаний ВО [43]. Достигая кожи по нервным волокнам, α -ГВ вызывают микрофокусы инфекции, реализация которых в клинические проявления во многом зависит от состояния местного иммунитета и других факторов резистентности. Частота выделения ВПГ-2 выше по сравнению с ВПГ-1 и имеет тенденцию к уменьшению с течением времени после первичного инфицирования [22]. Частота выделения ВПГ на фоне ВИЧ-инфекции в три и более раз выше, чем без нее, при этом частота выделения ВПГ-2 у ВИЧ-позитивных пациентов также выше, чем частота выделения ВПГ-1 [38].

В большинстве случаев при реактивации ВГЧ-3 проникает в кожу и слизистые оболочки по нервным волокнам. Гематогенное распространение ВГЧ-3 посредством мононуклеаров, чаще наблюдаемое на фоне иммуносупрессии, изучали S. Feldman и соавт. в 1977 г. с помощью стандартной ПЦР-диагностики [12]. В 2005 г. при использовании ПЦР-диагностики повышенной чувствительности ДНК ВГЧ-3 была обнаружена в крови всех пациентов с ОГ независимо от ВИЧ-статуса [23].

Бессимптомное выделение α -ГВ

В 1977 г. была экспериментально доказана возможность субклинического выделения ВПГ [39]. Исследовательские группы М. Augenbraun и Т. Schacker показали, что уровень бессимптомного выделения ВПГ-2 в у ВИЧ-позитивных пациентов почти в четыре раза выше, чем у ВИЧ-негативных (13,2 и 3,6 % соответственно), а на фоне тяжелой ВИЧ-иммуносупрессии (количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов < 200 кл/мкл) вирусное выделение происходит в 2,5 раза чаще по сравнению с ВИЧ-позитивными больными без иммуносупрессии (количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов > 500 кл/мкл) [4, 38].

При реактивации ВГЧ-3 гораздо реже, по сравнению с ВПГ-инфекцией, но все же возможно выделение вируса без развития характерных высыпаний ОГ с субъективной симптоматикой. Такое состояние впервые лабораторно подтвердил в 1970 г. шотландский врач Н. Easton, назвав его *zoster sine herpete* («ОГ без высыпаний») [9].

Развитие клинических проявлений α -ГВИ

Возникновение клинических проявлений α -ГВИ связано с лизисом инфицированных кератиноцитов. К факторам, которые могут влиять на особенности развития клинических проявлений ВПГ-инфекции, относят: 1) тип вируса (выделение ВПГ-2 приводит к развитию клинических проявлений в 2,5 раза чаще по сравнению с ВПГ-1); 2) частоту вирусыведения (частые (12 и более в год) обострения ассоциированы с более частыми его эпизодами); 3) продолжительность вирусыведения (продолжительность более 24 часов увеличивает риск развития клинической симптоматики АНГ более чем в четыре раза по сравнению с вирусыведением меньшей продолжительности); 4) количество выделяемых вирусных частиц; 5) состояние клеточного системного и местного иммунитета.

Разрешение клинических проявлений ВПГ-инфекции имеет сложный патогенез. Так, в исследованиях на мышинных моделях было установлено, что при полном отсутствии Т-лимфоцитов элементы высыпаний не разрешались, однако в случае отсутствия одного из звеньев (Т-хелперного или Т-супрессорного) это все же происходило, хотя и с некоторой задержкой [8]. Местный иммунный ответ со стороны Т-хелперов и НК резко возрастает в начале обострения и сохраняется примерно на одном уровне в течение всего развития клинических проявлений, тогда как ответ со стороны Т-супрессоров незначителен в начале обострения и имеет тенденцию к постепенному увеличению по мере развития клинических проявлений [21]. При этом как эпителиальные, так и иммунокомпетентные клетки вырабатывают такие основные цитокины, как β -хемокины, ИЛ-12 и ИФН- α , β , γ . β -хемокины участвуют в хемотаксисе моноцитов, $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов в зону высыпаний; выработка ИФН- α и ИЛ-12 во многом предопределяет Th1 (клеточный) иммуногенез со стороны антигенстимулированных $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов; ИФН- γ активированность цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов, которые уничтожают вирус в местах высыпаний и своей деятельностью приводят к разрешению инфекции. Детальный механизм действия ИФН- γ заключается в восстановлении функциональности антигенов класса I главного комплекса гистосовместимости (ГКС), расположенных на эпителиальных клетках [16]. Таким образом, если ВПГ (путем выработки протеина ICP47) вызывает селективную блокаду антигенов класса I ГКС, то ИФН- γ обуславливает обратный эффект, что в конечном итоге позволяет организму задействовать $CD8^+$ (ци-

тотоксическое) звено иммунитета. Кроме того, ИФН- γ вызывает стимуляцию экспрессии антигенов класса II ГКС на поверхности кератиноцитов, тем самым усиливая роль Т-хелперов. Закономерно, что частота рецидивов ВПГ-инфекции имеет обратную зависимость от уровня ИФН- γ . ИФН- α , который вырабатывается с ранних этапов развития обострения, и ИФН- γ , вырабатываемый уже на более поздних стадиях, обладают синергетическим действием. Местный цитотоксический иммунный ответ по отношению к ВПГ со стороны $CD8^+$ Т-лимфоцитов, который приводит к разрешению инфекции, характеризуется: 1) высокой концентрированностью (инфильтрация $CD8^+$ Т-лимфоцитами наиболее выражена в месте развития высыпаний и значительно снижена на расстоянии больше 2 см); 2) преобладанием местного иммунитета по сравнению с системным; 3) сохранением клеточных иммунных компонентов в течение длительного времени после исчезновения высыпаний (минимум два месяца); 4) строгим топографическим расположением $CD8^+$ Т-лимфоцитов в коже после исчезновения высыпаний в зоне дермально-эпидермального соединения (на уровне окончания чувствительных нервных волокон) в отличие от диффузного распространения при клинических проявлениях [50]. Последняя особенность может свидетельствовать о роли местного иммунитета в предотвращении развития ВПГ-инфекции на этапе выхода вирусных частиц из нервных окончаний.

Гуморальные иммунные механизмы не в состоянии предупредить возникновение рецидивов ВПГ-инфекции, хотя наряду с факторами клеточного иммунитета могут ослаблять интенсивность клинических проявлений инфекции, предупреждать ее диссеминацию и способствовать активации сенсibilизированных лимфоцитов. У пациентов с ВИЧ-ассоциированными α -герпесвирусными инфекциями (ВИЧГВИ) часто повышен уровень иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также замедляется их элиминация из организма, что связано с повышенной антигенной стимуляцией и с постепенным смещением иммунного ответа: клеточный (Th1) \rightarrow гуморальный (Th2) по мере прогрессирования ВИЧ-иммунодефицита [6].

Среди пациентов без иммунодефицита рецидивирование α -ГВИ связано со снижением уровня $CD4^+$ Т-лимфоцитов и уменьшением иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Особенности клинических проявлений ВИЧГВИ также во многом зависят от состояния клеточного иммунитета. При ВИЧ-иммунодефиците отмечается снижение абсолютного количества $CD4^+$ Т-лим-

фоцитов и уровня вырабатываемого ими ИФН- γ , а также ослабление антигенпрезентирующей функции Т-хелперов, что приводит к нарушению функционирования Т-супрессоров и в конечном счете к более тяжелому течению ВПГ-инфекции [34]. Для клинических проявлений ВПГ-инфекции на фоне ВИЧ-инфекции характерны: 1) разнообразие локализации (часто атипичная); 2) увеличение доли невезикулезных высыпаний (геморрагических, язвенных и др.); 3) частое вовлечение в процесс внутренних органов; 4) длительное течение; 5) возможность хронизации; 6) зависимость перечисленных признаков от уровня иммуносупрессии, особенно от тяжелой.

По сравнению с ВПГ ВГЧ-3 более чувствителен к воздействию иммунной системы и характеризуется более глубокими изменениями в иммунологических показателях. Наибольший риск развития ОГ наблюдается у ВИЧ-позитивных пациентов с количеством $CD4^+$ Т-лимфоцитов 50–200 кл/мкл [18]. Местный иммунный ответ по отношению к ВГЧ-3 характеризуется выработкой провоспалительных цитокинов ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-6, что подтверждает преобладание Th1 (клеточного) иммуногенеза [29]. Усиление выработки ИЛ-10 на более поздних этапах подразумевает переключение на Th2 (гуморальный) иммуногенез и ослабление воспалительных реакций. Рецидивы ОГ вследствие малого количества инфицированных нейронов и их апоптоза при реактивации происходят редко (примерно в 5 % случаев) без иммунодефицита, 12 % и более случаев — на фоне ВИЧ-иммуносупрессии [13]. Кроме того, отмечены случаи хронизации ОГ у ВИЧ-позитивных пациентов, что объясняется уменьшением либо полным отсутствием синтеза некоторых гликопротеинов ВГЧ-3 (в том числе оболочечных) → снижением функциональности ГКС I в презентации вирусных антигенов $CD8^+$ Т-лимфоцитам (уже имеющим ВИЧ-индуцированные дисфункции) → почти полным отсутствием цитолиза пораженных кератиноцитов, что косвенно доказывается отсутствием воспалительного инфильтрата вокруг них [30, 48]. К другим особенностям клинических проявлений ОГ на фоне ВИЧ-инфекции можно отнести увеличение доли невезикулезных элементов (буллезных, геморрагических, гангренозных, эктиматозных, гиперкератических), доли внегрудных локализаций, количества вовлеченных дерматомов и возможное поражение несмежных дерматомов.

Общие концепции иммуногенеза α -герпесвирусной инфекции

В.И. Вотяков выделяет следующие механизмы формирования ГВИ-иммуносупрессии: 1) пря-

мое действие репродукции вируса на структурную и функциональную полноценность клеток-хозяев (у ВИЧ-позитивных пациентов при α -ГВИ формируется «двойной» иммунодефицит, очевидно, вследствие синергизма иммуносупрессивных факторов); 2) угнетающее воздействие на иммунную систему растворимых факторов (вирусного или клеточного происхождения), освобождающихся из поврежденных клеток; 3) инфицирование и повреждение клеток, ответственных за фагоцитоз; 4) дисбаланс регуляции иммунной системы как следствие развития любого из трех указанных выше механизмов иммуносупрессии [2]. По мнению А.А. Халдина и М.А. Самгина, развитие симптоматической ВПГ-инфекции происходит с преобладанием клеточного (наиболее часто), гуморального, сочетанного или недифференцированного типов иммуногенеза; кроме того, при редких рецидивах возможны транзиторные нарушения [3]. Авторы предполагают, что соотношение индукции ИЛ-4 (гуморальный ответ) и ИЛ-6 (клеточный ответ) может указывать на преобладание того или иного варианта иммуногенеза. Концепция В.А. Исакова и соавт. базируется на изменениях в системе ИФН-образования: количестве сывороточного ИФН, а также способности лейкоцитов продуцировать этот Th1 цитокин [1].

Продолжая рассуждения и учитывая, что ВИЧ-инфекция со временем вызывает смещение иммуногенеза в сторону дисрегуляторного и гуморального, а на терминальных стадиях — угнетение всех его звеньев, можно предположить, что при ВИЧГВИ недифференцированный иммуногенез с угнетением выработки всех цитокинов (угнетение обоих звеньев Th1 и Th2) возможен преимущественно при тяжелой форме иммуносупрессии. При менее тяжелых формах иммуносупрессии возможны иные, приближенные к «классическим» гуморальные формы иммуногенеза (угнетение выработки Th1 цитокинов (ИЛ-6, ИФН и др.) / усиление выработки Th2 цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), а при отсутствии иммунодефицита либо при его легкой степени — клеточные формы иммуногенеза.

Выводы

Согласно литературным данным, при ВИЧГВИ возникают более сложные по сравнению с моно-ГВИ иммунологические взаимодействия. Патогенез ВГЧ-3-инфекции независимо от ВИЧ-статуса является более иммунозависимым по сравнению с ВПГ-инфекцией.

ВИЧ-инфекция обуславливает снижение количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов, что приводит к

изменениям в спектре и количестве продукции отдельных цитокинов и вызывает дисрегуляцию функции CD8⁺ Т-лимфоцитов вплоть до ее полного угнетения.

Превалирующим типом иммуногенеза α -ГВИ у иммунокомпетентных пациентов является клеточный (Th1), тогда как у ВИЧ-позитивных по мере нарастания уровня «двойной» иммуносупрессии (ВИЧ и α -ГВ) происходит постепенное смещение к гуморальному (Th2) и в конечном итоге к недифференцированному типу.

ВИЧ-иммуносупрессия оказывает влияние на большинство этапов патогенеза α -ГВИ: повышает восприимчивость организма к заражению; приводит к учащению случаев реактивации ви-

руса из латентного состояния; приводит к учащению случаев бессимптомного выделения вируса и развития клинических симптомов; утяжеляет клиническое течение и способствует развитию атипичных клинических проявлений. В конечном итоге она повышает вероятность распространения α -ГВ в популяции.

Кроме диагностики и специфического лечения дерматозов α -ГВ этиологии, пациенты с ВИЧ-инфекцией нуждаются в регулярной оценке уровня иммуносупрессии и своевременном назначении антиретровирусной терапии, что в свою очередь позволит сохранить/восстановить состояние иммунной системы и уменьшить отягчающее влияние ВИЧ-инфекции на патогенез α -ГВИ.

Список литературы

- Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей.— СПб: ООО «Тактик-студио», 2004.— 116 с.
- Коломиец А.А., Вотяков В.И., Бикбулатов Р.М. Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепции.— Минск: Навука і тэхніка, 1992.— 350 с.
- Халдин А.А., Самгин М.А. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике // Рос. журн. кожн. и венер. болезней. Приложение «Герпес».— 2008.— № 1.— С. 21–25.
- Augenbraun M., Feldman J., Chirgwin K. et al. Increased genital shedding of herpes simplex virus type 2 in HIV-seropositive women // *Ann. Intern. Med.*— 1995.— Vol. 123, N 11.— P. 845–847.
- Baringer J.R. Herpes simplex virus infection of nervous tissue in animals and man // *Prog. Med. Virol.*— 1975.— N 20.— P. 1–26.
- Clerici M., Shearer G.M. A TH1→TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection // *Immunol. Today.*— 1993.— Vol. 14, N 3.— P. 107–111.
- Cunningham A.L., Diefenbach R.J., Miranda-Saksena M. et al. The cycle of human herpes simplex virus infection: virus transport and immune control // *J. Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 194 (suppl. 1)— P. S11–18.
- Dobbs M.E., Strasser J.E., Chu C.F. et al. Clearance of herpes simplex virus type 2 by CD8⁺ T cells requires gamma interferon and either perforin- or Fas-mediated cytolytic mechanisms // *J. of Virol.*— 2005.— Vol. 79, N 23.— P. 14546–14554.
- Easton H.G. Zoster sine herpette causing acute trigeminal neuralgia // *Lancet.*— 1970.— Vol. 2, N 7682.— P. 1065–1066.
- Efstathiou S., Minson A.C., Field H.J. et al. Detection of herpes simplex virus-specific DNA sequences in latently infected mice and in humans // *J. Virol.*— 1986.— Vol. 57, N 2.— P. 446–455.
- Feldman L.T., Ellison A.R., Voytek C.C. et al. Spontaneous molecular reactivation of herpes simplex virus type 1 latency in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2002.— Vol. 99, N 2.— P. 978–983.
- Feldman S., Chaudary S., Ossi M. et al. A viremic phase for herpes zoster in children with cancer // *J. Pediatr.*— 1977.— Vol. 91, N 4.— P. 597–600.
- Gebo K.A., Kalyani R., Moore R.D. et al. The incidence of, risk factors for, and sequelae of Herpes Zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era // *J. Acquir. Imm. Defic. Syndr.*— 2005.— Vol. 40, N 2.— P. 169–174.
- Gilden D.H., Rozenman Y., Murray R. Detection of varicella-zoster virus nucleic acid in neurons of normal human thoracic ganglia // *Ann. Neurol.*— 1987.— Vol. 22, N 3.— P. 377–380.
- Head H., Campbell A.W. The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localization // *Brain.*— 1900.— N 23.— P. 353–523.
- Hill A., Jugovic P., York I. et al. Herpes simplex virus turns off the TAP to evade host immunity // *Nature.*— 1995.— Vol. 375, N 6530.— P. 411–415.
- Hill T.J., Blyth W.A. An alternative theory of herpes-simplex recurrence and a possible role for prostaglandins // *Lancet.*— 1976.— Vol. 1, N 7956.— P. 397–399.
- Hung C.C., Hsiao C.F., Wang J.L. et al. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study // *Int. J. STD AIDS.*— 2005.— Vol. 16, N 10.— P. 673–676.
- Hyman R.W., Ecker J.R., Tenser R.B. Varicella-zoster RNA in human trigeminal ganglia // *Lancet.*— 1983.— Vol. 322, N 8354.— P. 814–816.
- Khanna K.M., Lepisto A.J., Hendricks R.L. Immunity to latent viral infection: many skirmishes but few fatalities // *Trends Immunol.*— 2004.— Vol. 25, N 5.— P. 230–234.
- Koelle D.M., Benedetti J., Langenberg A. et al. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes // *Ann. Intern. Med.*— 1992.— Vol. 116, N 6.— P. 433–437.
- Koelle D.M., Posavad C.M., Barnum G.R. et al. Clearance of HSV-2 from recurrent genital lesions correlates with infiltration of HSV-specific cytotoxic T lymphocytes // *J. Clin. Invest.*— 1998.— Vol. 101, N 7.— P. 1500–1508.
- Kronenberg A., Bossart W., Wuthrich R.P. et al. Retrospective analysis of varicella zoster virus (VZV) copy DNA numbers in plasma of immunocompetent patients with herpes zoster, of immunocompromised patients with disseminated VZV disease, and of asymptomatic solid organ transplant recipients // *Transpl. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 7, N 3–4.— P. 116–121.
- Lowenstein A. Aetiologische untersuchungen uber der fieberhaften, herpes // *Munch Med Wochenschr.*— 1999.— N 6.— P. 769–776.
- McFarland W., Gwanzura L., Bassett M.T. et al. Prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection among male Zimbabwean factory workers // *J. Infect. Dis.*— 1999.— Vol. 180, N 5.— P. 1459–1465.
- McNair Scott T.F. Historical Aspects of Herpes Simplex Infections Part 1 // *Int. J. Dermatol.*— 1986.— Vol. 25, N 1.— P. 63–70.

27. Miranda-Saksena M., Armati P., Boadle R.A. et al. Anterograde transport of herpes simplex virus type 1 in cultured, dissociated human and rat dorsal root ganglion neurons // *J. Virol.*— 2000.— Vol. 74, N 4.— P. 1827–1839.
28. Mori I., Nishiyama Y. Herpes simplex virus and varicella-zoster virus: why do these human alphaherpesviruses behave so differently from one another? // *Rev. Med. Virol.*— 2005.— Vol. 15, N 6.— P. 393–406.
29. Nikkels A.F., Sadzot-Delvaux C., Pierard G.E. Absence of intercellular adhesion molecule 1 expression in varicella zoster virus-infected keratinocytes during herpes zoster: another immune evasion strategy? // *Am. J. Dermatopathol.*— 2004.— Vol. 26, N 1.— P. 27–32.
30. Nikkels A.F., Snoeck R., Rentier B. et al. Chronic verrucous varicella zoster virus skin lesions: clinical, histological, molecular and therapeutic aspects // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1999.— Vol. 24, N 5.— P. 346–353.
31. Oaklander A.L. The pathology of shingles: Head and Campbell's 1900 monograph // *Arch. Neurol.*— 1999.— Vol. 56, N 10.— P. 1292–1294.
32. Patterson-Bartlett J., Levin M.J., Lang N. et al. Phenotypic and functional characterization of ex vivo T cell responses to the live attenuated herpes zoster vaccine // *Vaccine.*— 2002.— Vol. 25, N 41.— P. 7087–7093.
33. Perng G.-C., Jones C., Ciacci-Zanella J. et al. Virus-induced neuronal apoptosis blocked by the herpes simplex virus latency-associated transcript // *Science.*— 2000.— Vol. 287, N 5457.— P. 1500–1503.
34. Posavad C.M., Koelle D.M., Shaughnessy M.F. et al. Severe genital herpes infections in HIV-infected individuals with impaired herpes simplex virus-specific CD8⁺ cytotoxic T lymphocyte responses // *Proc. Natl Acad. Sci USA.*— 1997.— Vol. 94, N 19.— P. 10289–10294.
35. Roest R.W., Maertzdorf J., Kant M. et al. High incidence of genotypic variance between sequential herpes simplex virus type 2 isolates from HIV-1-seropositive patients with recurrent genital herpes // *J. Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 194, N 8.— P. 1115–1118.
36. Roizman B. An inquiry into the mechanisms of recurrent herpes infection of man // *Perspectives in Virology.*— 1965.— N 4.— P. 283–304.
37. Russell J.D., Miranda-Saksena M., Douglas W.M. et al. Transport and egress of herpes simplex virus in neurons // *Rev. Med. Virol.*— 2008.— Vol. 18, N 1.— P. 35–51.
38. Schacker T., Zeh J., Hu H.L. et al. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men // *J. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 178, N 6.— P. 1616–1622.
39. Scriba M. Extraneural localisation of herpes simplex virus in latently infected guinea pigs // *Nature.*— 1977.— Vol. 267, N 5611.— P. 529–531.
40. Sheth P.M., Sunderji S., Shin L.Y. et al. Coinfection with herpes simplex virus type 2 is associated with reduced HIV-specific T cell responses and systemic immune activation // *J. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 197, N 10.— P. 1394–1401.
41. Sodeik B. Mechanisms of viral transport in the cytoplasm // *Trends Microbiol.*— 2000.— Vol. 8, N 10.— P. 465–472.
42. Spear P.G., Longnecker R. Herpesvirus entry: an update // *J. of Virology.*— 2003.— Vol. 77, N 19.— P. 10179–10185.
43. Steiner I., Kennedy P.G., Pachner A.R. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster // *Lancet Neurology.*— 2007.— Vol. 6, N 11.— P. 1015–1028.
44. Stevens J.G., Cook M.L. Latent herpes simplex virus in spinal ganglia of mice // *Science.*— 1971.— Vol. 173, N 3999.— P. 843–845.
45. Stroop W.G., Rock D.L., Fraser N.W. Localization of herpes simplex virus in the trigeminal and olfactory systems of the mouse central nervous system during acute and latent infections by in situ hybridization // *Lab. Invest.*— 1984.— Vol. 51, N 31.— P. 27–38.
46. Thomas S.L., Wheeler J.G., Hall A.J. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study // *Lancet.*— 2002.— Vol. 360, N 9334.— P. 678–682.
47. Wallace M.R., Hooper D.G., Pyne J.M. et al. Varicella immunity and clinical disease in HIV-infected adults // *South. Med. J.*— 1994.— Vol. 87, N 1.— P. 74–76.
48. Wauters O., Lebas E., Nikkels A.F. Chronic mucocutaneous herpes simplex virus and varicella zoster virus infections // *J. Am. Acad. Dermatol.*— in press.
49. Weller T.H., Witton H.M., Bell E.J. The etiological agents of varicella and herpes zoster: isolation, propagation, and cultural characteristics in vitro // *J. Exp. Med.*— 1958.— Vol. 108, N 6.— P. 843–868.
50. Zhu J., Koelle DM., Cao J. et al. Virus-specific CD8⁺ T cells accumulate near sensory nerve endings in genital skin during subclinical HSV-2 reactivation // *J. of Exp. Med.*— 2007.— Vol. 204, N 3.— P. 595–603.

О.О. Недужко

Імунопатогенез ВІЛ-асоційованих дерматозів α-герпесвірусної етіології

Згідно з літературними даними, на тлі ВІЛ-інфекції виникають складніші порівняно з моногерпесвірусними інфекціями імунологічні взаємодії. ВІЛ-імуносупресія впливає на більшість ланок патогенезу α-герпесвірусних інфекцій. Оцінка рівня імуносупресії та часне призначення антиретровірусної терапії є необхідною складовою ведення пацієнтів з ВІЛ-асоційованими α-герпесвірусними інфекціями.

A.A. Neduzhko

Immunopathogenesis of HIV-associated dermatoses of α-herpesvirus etiology

According to the literature review, immunological interactions in the presence of HIV infection are more complex compared to mono-herpesvirus infections. HIV-immunosuppression influences most of the stages of the pathogenesis of α-herpesvirus infections. The assessment of immunosuppression level and timely prescription of antiretroviral therapy are the essential components of the management of patients with HIV-associated α-herpesvirus infections.



В.Н. Смолиенко

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

Этиопатогенетические особенности микробной экземы в сочетании с варикозной болезнью

Ключевые слова

Экзема микробная, варикозная болезнь, протеолиз, гемостаз, фенотип.

Экзема — повсеместно встречающийся дерматоз, который остается актуальной медико-социальной проблемой в связи с высокими показателями заболеваемости, временной утратой нетрудоспособности, а также снижением качества жизни пациентов. В последние 30 лет в различных регионах Украины на долю заболеваемости экземой приходится от 8 до 30 % всех заболеваний кожи. К наиболее часто встречающимся относится микробная экзема (МЭ). Наблюдается рост количества больных МЭ, склонность к прогредиентному течению с частыми рецидивами и резистентностью к проводимой терапии [17]. МЭ — полиморфный дерматоз аллергической природы, наиболее часто развивается в области нижних конечностей на фоне варикозной болезни. Самым распространенным осложнением варикозной болезни нижних конечностей являются трофические язвы, которыми, по данным ряда авторов, в популяции страдают 1,5 % населения, причем эта патология имеет тенденцию к росту. Трофические язвы (ТЯ) в свою очередь могут провоцировать развитие МЭ. Все это приводит к формированию порочного круга: варикозная болезнь — трофические язвы — микробная экзема, в котором один из патологических процессов поддерживает и отягощает течение другого [15].

Среди триггерных факторов, характеризующих как дебют, так и дальнейшее развитие экзематозного процесса, выделяют:

- функциональные нарушения центральной и периферической нервной системы;
- микробную сенсibilизацию;

- дисбаланс иммунной системы;
- сосудистые расстройства;
- соматическую патологию;
- заболевания пищеварительного канала;
- врожденные и приобретенные ферментопатии;
- эндокринопатии;
- отклонения в показателях макро- и микроэлементов, витаминов [6].

Ведущую роль в патогенезе МЭ играет микробная сенсibilизация. Аллергенами являются не только патогенные, но и условно-патогенные и сапрофитные бактерии и грибы. Из очагов поражения на коже больных этим дерматозом выделено более ста штаммов патогенных микроорганизмов. При МЭ установлено наиболее частое изменение кожной реактивности к *S. aureus*, *St. β-hemolyticus*, *C. albicans* [20]. Изучена качественная и количественная микрофлора варикозной ТЯ: выделена монокультура в 57 %; микробная ассоциация — в 43 % случаев. Чаще всего в составе микрофлоры венозной ТЯ встречается *St. aureus*, *Str. spp.*, *Ps. aeruginosa* [3].

Дисбаланс иммунной системы при МЭ характеризуется: изменением показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также факторов неспецифической защиты у больных (снижение CD8⁺, ФИ на фоне повышения CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD22⁺, IgA, IgG, ЦИК) [9]. Дисгаммаглобулинемия сопровождается повышением уровня IgE и IgG4 и снижением IgA и IgM [4]. У больных микробной экземой выявлено значительное увеличение в сыворотке крови содержания ИЛ-1β, ИЛ-4, понижение ИЛ-2 по сравнению с аналогичными показателями при

истинной экземе [2]. Иммуный статус у больных ТЯ характеризуется замедлением репаративных процессов за счет усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа с повышением уровня провоспалительного цитокина гамма-интерферона (ИФН- γ) и дисбаланса оппозиционных пулов (ИФН- γ /ИЛ-4) [7, 16].

Многочисленные научные работы по изучению центральной и вегетативной нервной системы у больных с МЭ подтверждают их участие в патогенезе этого заболевания. При изучении функционального состояния вегетативной системы у пациентов с МЭ выявлены симптомы гипоталамической патологии. Об избыточной функциональной активности центральной нервной системы свидетельствует повышение уровня ацетилхолинэстеразы. Развитие и обострение экземы сопровождается нейровегетативными дисфункциями организма, схожими с хроническим стресс-синдромом [8].

При экземе доказаны эндокринные расстройства, характеризующиеся повышением уровней адренокортикотропного гормона, кортизола, тиреотропного гормона, трийодтиронина. Хроническое течение заболевания сопровождается дестабилизацией взаимосвязи гипофиза, половых и щитовидной желез, надпочечников, что проявляется снижением содержания пролактина, тиреотропного гормона, трийодтиронина, эстрадиола, и повышенной концентрацией прогестерона [6].

По мнению ряда авторов, в развитии экземы существенное значение имеет определенная степень генетической предрасположенности [11, 25]. Еще одним важным аспектом патогенеза МЭ является патология гепатобилиарной системы и пищеварительного канала. Исследованиями установлено достоверное снижение внешнесекреторной функции желудка и поджелудочной железы. Уменьшено количество желудочного содержимого натощак у 96 % больных, снижена общая кислотность в 75,6 % случаев [5]. Клинические проявления синдрома нарушенного мембранного пищеварения и всасывания тонкой кишки зарегистрированы у 66 % пациентов. Существует прямая связь между степенью нарушений резорбционной функции тонкой кишки и распространенностью, остротой и длительностью экзематозного процесса. Кроме этого, определено снижение ферментативной активности монооксигеназной системы печени [1, 21]. Дисбаланс биохимических показателей — АЛТ, АСТ, α_2 -глобулинов и γ -глобулинов — также свидетельствует о патологии печени [24]. У 86 % больных экземой повышена активность пептидазы и энтерокиназы. Значительное увеличение показателей

этих ферментов зарегистрировано у больных пожилого возраста при длительных и частых рецидивах дерматоза [22].

При обследовании больных экземой и ТЯ, обусловленных варикозным симптомокомплексом, выявлены существенные изменения в системе микроциркуляции. Длительный венозный стаз и постоянное гидравлическое давление нарушают процессы капиллярной проницаемости. Преобладает вазоконстрикция, уменьшена капиллярная перфузия, активирован артериовенулярный сброс [18]. Несмотря на признаки артериальной гиперемии, основным фоном является лимфовенозная недостаточность, и признаки застойных изменений остаются преобладающими. При этом в 2 раза повышен уровень микроциркуляции [14].

Патогенез развития варикозной экземы и венозных ТЯ весьма сложен и включает наряду с другими факторами нарушения гемокоагуляции и фибринолиза. При микробной экземе со стороны системы гемостаза констатировали гиперкоагуляционные изменения: повышение агрегационной способности тромбоцитов, тромбоцитоз, ускорение времени кровотечения и свертывания крови, увеличение протромбинового времени, повышение концентрации фибриногена, снижение уровня антитромбина III, угнетение фибринолитической активности [9]. При тяжелых формах хронической венозной недостаточности, которыми являются ТЯ, развиваются системные гемостазиологические нарушения (повышаются уровни комплексов тромбин и антитромбин III, плазмин и антиплазмин, фибриноген и протромбин), которые обуславливают выход жидкости из капилляров и развитие синдрома гипервязкости крови, усиливают микроциркуляторный стаз [23].

Активация протеолиза может наблюдаться на локальном и системном уровнях. В первом случае чаще всего идет речь о воспалительных процессах в самых разнообразных органах и тканях. При этом ведущую роль в возникновении локального гиперпротеолиза играют лейкоциты, которые поступают из сосудистого русла в ткани. Уже в процессе миграции для повреждения соединительнотканых волокон базальной мембраны сосудов микроциркуляторного русла гранулоциты высвобождают протеиназы (эластаза, колагеназа), способные вызывать деструктивные эффекты повреждения белковых компонентов гистогемотических барьеров, соединительнотканного каркаса органов и тканей, а также медиаторное действие компонентов белковых регулирующих систем [12]. Немногочисленные исследования продемонстри-

ровали, что неполноценность формируемого в области язвы внутриклеточного матрикса связана с повышенной концентрацией протеиназ и снижением синтеза их ингибиторов [26–29]. Также выявлено практически полное отсутствие экспрессии в области длительно незаживающих ран, фиброгенных факторов роста, таких как TGFβ₁, который, помимо активации синтеза компонентов внутриклеточного матрикса, ингибирует продукцию протеолитических ферментов и активирует синтез ингибиторов протеиназ [10].

Наследственные заболевания и генетически детерминированные синдромы, включая соединительнотканые дисплазии, занимают одно из ведущих мест в структуре полиорганной патологии. Термин «дисплазия соединительной ткани» объединяет группу заболеваний, в основе которых лежит наследственная коллагенопатия. Однако в большинстве случаев набор фенотипических признаков у больных не укладывается ни в один из известных синдромов патологии соеди-

нительной ткани. Эти случаи следует относить к недифференцированным соединительнотканым дисплазиям, распространенность которых достигает 69 %. Такие дисплазии относятся ко второй группе, в которую включены наследственные заболевания соединительной ткани с локомоторно-висцеральными, сосудистыми и другими проявлениями. Возможно, что к этой группе могут быть отнесены и некоторые варианты патологии вен [13, 19].

Выводы

Вышеприведенные данные свидетельствуют о многогранности патогенеза МЭ и варикозных ТЯ. Актуальным направлением является детальное комплексное изучение процессов протеолиза и гемостаза, а также фенотипических особенностей в патогенезе заболевания. Лечение этого дерматоза проблематично и недостаточно эффективно, потому целесообразен дальнейший поиск и разработка новых патогенетически обоснованных методов терапии.

Список литературы

1. Аширметов А.Х., Аковбьян В.А., Краковский М.Э. Состояние монооксигеназной ферментной системы печени у больных экземой // Вестн. дерматол. и венерол.— 1990.— № 4.— С. 46–49.
2. Болотная Л.А., Калашникова В.С. Роль цитокинов в патогенезе хронической экземы // Дерматол. Венерол. Сексопатол.— 2007.— № 1–4 (10).— С. 86–88.
3. Иванов Е.В. Сравнительная характеристика безоперационных методов лечения венозных трофических язв и варикозной экземы: Автореф. дисс. ...кан. мед. наук.— Тюмень, 2006.— 127 с.
4. Кайдашев І.П., Попова І.Б. Рівень специфічного IgG4 до алергенів деяких пліснявих грибів у хворих на хронічну мікробну екзему // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 4 (27).— С. 57–59.
5. Каруна Б.И. Экзема.— К.: Здоров'я, 1989.— 172 с.
6. Кираван Захер. Некоторые особенности изучения этиопатогенеза экземы // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2006.— № 3–4 (9).— С. 137–143.
7. Кириенко А.И., Атауллаханов Р.И., Богачев В.Ю. и др. Трофические язвы венозной этиологии и их связь с иммунным статусом // Ангиология и сосудистая хирургия.— 2007.— № 1, Т. 13.— С. 76–85.
8. Ковалёва Л.Н., Хрущ В.И. Особенности психосоциального статуса у больных экземой и атопическим дерматитом в южном регионе Украины // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 2 (21).— С. 13–17.
9. Ковалева Л.Н., Хрущ В.И. Современные аспекты комплексного лечения больных экземой в южном регионе Украины // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2006.— № 3–4 (9).— С. 64–74.
10. Коваленко Ю.Б., Макурина Г.И., Заворуев И.А., Коваль Д.А. Некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники и терапии трофических язв нижних конечностей // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2006.— № 3–4 (9).— С. 208–213.
11. Кубанова А.А. Соотношение количественных и функциональных показателей субпопуляций лимфоцитов у больных экземой в зависимости от HLA-фенотипа // Вестн. дерматол. и венерол.— 1985.— № 10.— С. 11–15.
12. Кубишкін А.В., Харченко В.З., Семенець П.Ф. та ін. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах.— К., 2010.— 28 с.
13. Кубышкин В.Ф., Захарьян Е.А. Биохимические, морфологические и доплерометрические критерии дисплазии соединительной ткани при варикозной болезни вен нижних конечностей // Кровообіг та гемостаз.— 2007.— № 1.— С. 85–88.
14. Куценко И.В., Андрашко Ю.В. Консервативное лечение трофических язв нижних конечностей при хронической венозной недостаточности.— К.: Ельфа, 2007.— 25 с.
15. Куценко И.В., Шагов Е.А. Опыт лечения больных микробной экземой, протекающей на фоне осложненной трофическими язвами варикозной болезни ног // Журн. дерматовенерол., косметол. ім. М.О. Торсуева.— 2005.— № 1–2 (10).— С. 182–183.
16. Лосев Р.З., Захарова Н.Б., Буров Ю.А. Последствия локальной тканевой гипоксии у пожилых больных с трофическими венозными язвами // Ангиол. и сосуд. хирургия.— 2007.— № 2.— С. 79–83.
17. Прохоров Д.В. Современные представления о патогенезе микробной экземы // Пробл. достиж. и перспект. развит. мед.-биол. наук практ. здравоохранения.— 2000.— Т. 136.— С. 147–150.
18. Родиненко В.М. Вивчення змін мікроциркуляції шкіри за допомогою лазерної флоуметрії у хворих на трофічні виразки та екзему, які спричинені варикозним симптомкомплексом // Журн. дерматовенерол., косметол. ім. М.О. Торсуева.— 2006.— № 1–2 (12).— С. 231–232.
19. Синоверська О.Б. Дисплазія сполучної тканини серця: морфологічний субстрат, теорії генезу // Галицький лікарський вісник.— 2002.— Т. 9, № 2.— С. 164–167.
20. Соколова Т.В., Григорян С.А., Мокросова М.А. Особенности течения и введения больных микробной экземой, осложненной кандидозом // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.— 2007.— № 1.— С. 13–20.

21. Тихонова Н.Н., Аширметов А.Х. Моноксигеназы печени и фенотип ацетилирования у больных экземой // Мед. журн. Узбекистана. — 1990. — № 2. — С. 40—42.
22. Тоидзе Е.А., Киладзе Н.П., Топуридзе Е.Е. Некоторые показатели неспецифической реактивности организма и состояние желудочно-кишечного тракта в патогенезе нейродермита и экземы в пожилом и старческом возрасте. Вopr. гериатрии: Сб. науч. тр.— Тбилиси, 1985.— С. 178—183.
23. Тураев П.И. Хроническая венозная недостаточность и трофические язвы нижних конечностей.— Винница: Нова книга, 2005.— 208 с.
24. Туркевич Ю.М., Пострагіна Д.П., Іваночка Л.Й. Зміни обмінних процесів у хворих на екзему // Дерматол. та венерол.— 2001.— № 1.— С. 64—65.
25. Шарапова Г.Я., Смирнова Н.А., Круглова Е.Т. и др. О патогенезе экземы и псориаза. Советская медицина.— 1989.— № 9.— С. 106—108.
26. Cook H., Stephens Ph., Davies K. J. et al. Defective extracellular matrix reorganization by chronic wound fibroblasts is associated with alterations in TIMP-1, TIMP-2 and MMP-2 activity// J. Invest. Dermatol.— 2000.— Vol. 115.— P. 225—233.
27. Saarialho-Kere U. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers // Arch. Dermatol. Res.— 1998.— Vol. 290.— P. S47—S54.
28. Vaalamo M., Matilla L., Johansson N. et al. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds// J. Invest Dermatol.— 1997.— Vol. 109.— P. 96—101.
29. Wysocky A., Kusakabe A., Chang S., Tuan T. Temporal expression of urokinase plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and gelatinase-B in chronic wound fluid switches from a chronic to acute wound profile with progression to healing // Wound Repair Regen.— 1999.— Vol. 7.— P. 154—165.

В.М. Смолюк

Етіопатогенетичні особливості мікробної екземи у поєднанні з варикозною хворобою

Наведено огляд сучасних поглядів на патогенез мікробної екземи та варикозних трофічних виразок. Сукупність багатьох екзо- та ендогенних факторів становить патогенетичну основу мікробної екземи та варикозних трофічних виразок. Перспективним видається вивчення процесів протеолізу, гемостазу та фенотипічних особливостей.

V.N. Smoliyenko

Etiopathogenic features of microbial eczema combined with varicose disease

The review of current views on the pathogenesis of microbial eczema and varicose venous ulcers is presented. Combination of many exogenous and endogenous factors are pathogenetic basis of microbial eczema and varicose venous ulcers. Study of proteolysis, hemostasis and phenotypic features seems promising.



Б.Г. Коган

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Атопічний дерматит: акцент на безпечності лікування

Ключові слова

Атопічний дерматит, лікування, глюкокортикостероїди.

На початку двадцятих років минулого сторіччя американські алергологи А.Ф. Соса та R.A. Cooke, щоб описати незвичайний тип гіперчутливості до різних речовин навколишнього середовища, який частіше зустрічався у сім'ях без явної попередньої сенсibiлізації, звернулися по допомогу до філолога М. Реггу з Колумбійського університету. Він і запропонував термін «атопія», що в перекладі означає «не на своєму місці» або «дивний». Уже дев'яносто років термін «атопія» використовується у всьому світі, хоча часом і стає предметом дискусій.

Слід зазначити, що в науковій медичній літературі тривалий час як синонім атопічного дерматиту домінував термін «дифузний нейродерміт». У педіатричній практиці виявлений симптомокомплекс іноді описують під назвою «ексудативний алергійний діатез» або «атопічний дерматит раннього дитячого віку».

Довго не було єдиної думки щодо класифікації атопічного дерматиту. Про це свідчить багатство історичних синонімів назви цього захворювання. Європейська медична школа тривалий час надавала головного значення вивченню клінічних симптомів, тоді як американська медична школа велику увагу приділяла фундаментальним дослідженням, виявивши присутність реактивів у шкірі при нашкірних тестах. Компромісне рішення запропонували дерматологи M.B. Sulzberger та F. Wise, які об'єднали дитячу і дорослу фази захворювання терміном «атопічний дерматит». Однак і сьогодні немає єдиної назви цього дерматиту. Так, німецькі дерматологи об'єднують екзему і нейродерміт у групу так званої атопіч-

ної, або ендогенної, екземи. Однак у більшості англomовних профільних публікацій у випадках чітких ознак атопії у хворого та прийнятих діагностичних критеріїв вживається термін «атопічний дерматит» незалежно від віку хворого і клінічної картини захворювання.

Отже, атопічний дерматит (АД) — це генетично зумовлене захворювання, що має хронічний рецидивний перебіг з певною віковою динамікою, клінічно виявляється первинним свербіжем, папулами (в дитинстві — папуловезикулами) і ліхеніфікацією у поєднанні з іншими ознаками атопії.

АД є надзвичайно поширеним дерматозом, часто з тяжким перебігом. У структурі шкірних захворювань частота АД, за різними даними, становить від 20 до 40 %. Як свідчать результати епідеміологічних досліджень, АД частіше виявляють у молодих людей, ніж у дорослих. Хворіють представники обох статей, дещо частіше жінки. АД виникає в людей усього світу й усіх рас. Протягом останніх десятиліть поширеність захворювання значно збільшилася [9, 10, 36].

Розпочинаючись у ранньому дитинстві, АД приблизно в половині випадків може тривати роками, то загострюючись, то стихаючи з характерною сезонною залежністю. Різні клінічні вияви в різних вікових фазах АД створюють мозаїчність його клінічної картини за різноманітності факторів, які викликають загострення і, що важливо, призводять до формування так званої атопічної особистості з вираженим у багатьох випадках психосоматичним компонентом. Усе це лежить в основі відомих і постійних труд-



Рис. 1. Основи патогенезу атопічного дерматиту

нощів лікування хворих на АД. За одностайною думкою вітчизняних і зарубіжних дослідників, в основі етіопатогенезу атопічного дерматиту лежить генетична схильність до його розвитку, яка в різні моменти життя пацієнта реалізується через різноманітні тригерні механізми і фактори [2, 11, 13]. Ця схильність, яка стосується насамперед функціонування імунної системи, головним чином візуалізується зниженою Т-супресією, що забезпечує гіперактивність Т-хелперів, які мають тенденцію диференціюватися у разі антигенного подразнення більше в бік Т-хелперів другого типу, що, зрештою, призводять до однієї з основних ознак атопії — гіперпродукції IgE-антитіл (рис. 1). Усе це лежить в основі формування у шкірі за антигенного впливу екзогенного та ендогенного походження запальної реакції імунного типу з типовими клінічними характеристиками.

Особливості функціонування імунної системи атопічних хворих визначаються на рівні диференціювання субпопуляцій Т-лімфоцитів. Доведено, що антигенна стимуляція Th0 при АД призводить до диференціювання їх більше в бік Th2 з їхнім характерним цитокіновим профілем, забезпечуючи продукцію алергенспецифічних антитіл, зокрема IgE. На ранніх стадіях формування вогнища запалення при атопічному дерматиті спостерігається експансія або інфільтрація Th2, тоді як згодом починають домінувати Th1. Обидва ці клони стимулюються IgE-несучими та антигендешифрувальними дендритними клітинами, що, як вважають, призводить до складних цитокінових та медіаторних взаємодій і відповідно — до запалення та свербіжу, які є головними клінічними характеристиками АД [1, 5, 15]. Разом з тим сьогодні дослідники виділяють підгрупу хворих на атопічний дерматит, що мають клінічні вияви, які укладаються в клінічні уявлення про атопічний дерматит, але не пов'язані з гіперчутливістю до аеро- і харчових алергенів, та виявляють нормальні або майже нормальні рівні сироваткових IgE-антитіл. В анамнезі таких пацієнтів не вказано інших атопічних захворювань, таких як астма та ринокон'юнктивіт. За аналогією з двома типами бронхіальної астми — екзогенної

та ендогенної — було запропоновано ці терміни і для атопічного дерматиту. Варто зазначити, що ендогенний тип АД зустрічається рідше і його частота коливається від 10 до 40 %. Серед імунологічних відмінностей між цими двома групами, зокрема, показано і знижену кількість у шкірі Т-клітин, здатних продукувати IL-13 при ендогенному типі. Сьогодні пропонується називати ці два типи АД як IgE-асоційований та IgE-неасоційований [4, 37].

Розпочинаючись клінічно здебільшого на першому році життя, атопічний дерматит приблизно в половині випадків закінчує свій розвиток зі згасанням усієї клінічної симптоматики протягом перших трьох років життя. Такий його перебіг можна назвати абортивним. А в тих випадках, коли є виражена спадкова схильність до атопічних та алергійних реакцій, захворювання може розвиватися роками з формуванням типових клінічних критеріїв G. Rajka та інших ознак атопії, що можна розцінювати як класичний перебіг атопічного дерматиту. Однак і за такого тривалого перебігу шкірна клінічна симптоматика, як відомо, поступово згасає і повністю зникає в більшості випадків до 40—45 років життя [17, 20].

Сьогодні АД поділяють на три вікових періоди. Перші ознаки АД в більшості випадків з'являються на першому році життя дитини, причому захворювання починається, як правило, після 3—4-місячного віку. У перший віковий період початкові вияви локалізуються майже завжди на обличчі: вогнища яскравої еритеми і мокнуття з'являються на щоках, носо-губний трикутник лишається неураженим, далі процес поширюється на лоб, завушні ділянки, комірцеву зону, волосисту частину голови, тулуб. Характерна також рання локалізація висипань на зовнішній поверхні гомілок. У дитячому віці в клінічній картині переважають процеси ексудації: яскраво виражена гіперемія, набряклість, мокнуття, нашарування серозних кірок, з'являється так званий молочний струп. Еритематозні вогнища мають блискучу поверхню, гарячі на дотик. Поступово вираженість процесів ексудації зменшується, і на другому році життя переважають ділянки інфільтра-

ції, лущення. На лобі, зовнішніх поверхнях гомілок з'являються полігональні папули, потім розвивається слабка ліхеніфікація. Незважаючи на те, що висипання ще розташовуються переважно на розгинальних і згинальних поверхнях кінцівок, до кінця другого року життя з'являється тенденція до локалізації їх у складках, на обличчі процес стихає. Так починається другий віковий період.

У другий віковий період — від 2 років до статевого дозрівання — хвороба носить характер хронічного запалення. Висипання головним чином локалізуються в ліктьових і підколінних складках, на задній поверхні шиї, на згинальних поверхнях гомілковоступневих і променево-зап'ясткових суглобів, у завушній ділянці. Шкіра суха, тьмяна на вигляд, інфільтрована, з висівкоподібним лущенням, виражені явища дисхромії, у разі сильного свербіж з'являється безліч екскоріацій. Обличчя хворого має сіруватий відтінок, часто з вираженою гіперпігментацією навколо очей, нижні повіки з підкресленими складками, що надає обличчю стомленого вигляду. В деяких хворих на АД є додаткова складка на нижній повіці — «складка Морганя», що дістала назву від імені автора, який описав її. На тильній поверхні кистей часто можна бачити застійну гіперемію, тріщини, лущення, інфільтрацію шкіри. Такі зміни називаються неспецифічним дерматитом кистей. У цьому періоді зменшується гіперчутливість до харчових алергенів, простежується схильність до хвилеподібного перебігу, є вияви вегетосудинної дистонії.

У третьому віковому періоді (діти старшого віку і дорослі) переважають екскоріації, ліхеноїдні папули, вогнища ліхенізації та інфільтрації шкіри. Колір висипань застійно-синюшний, характерне дифузне ураження шкіри обличчя, шиї, верхньої частини тулуба, верхніх кінцівок. Усі висипання супроводжуються болісним свербіжем. Екзематизація і мокнуття з'являються тільки при рецидивах. Менш виражена сезонність перебігу та реакція на алергенні подразники [16, 21].

Часто, особливо при тяжкому перебігу АД та імунodefіциті, до дерматозу приєднується вторинна інфекція. З'являються гнійничкові елементи і більші везикули з серозним вмістом, що поступово стає каламутним і набуває гнійного характеру, поступово пухирці зсихаються у гнійні кірки. Процес супроводжується підвищенням температури тіла, загальним нездужанням. Нерідко на тлі АД розвивається хронічна піодермія.

Другим тяжким ускладненням є герпетиформна екзема. Це захворювання уражує дітей раннього дитячого віку. Збудник хвороби — вірус

простого герпесу, а джерело зараження — хворі на простий герпес. Захворювання розпочинається гостро з підвищення температури тіла до 39–40 °С, загального тяжкого стану. Через 1–2 дні після продромального періоду з'являються дрібні згруповані пухирці з пупкоподібним вдавленням у центрі із серозним, гнійним або геморагічним вмістом. Пухирці та пустули переважно локалізуються на обличчі, волосистій частині голови, але можуть уражувати слизові оболонки порожнини рота і статевих органів, на місці пухирців утворюються кровоточиві ерозії. Поступово наростають явища інтоксикації. Герпетиформна екзема може призвести до летального кінці (пневмонія, сепсис). Хвора дитина підлягає обов'язковій госпіталізації до інфекційного відділення, де проводиться противірусна і дезінтоксикаційна терапія [34, 35].

Діагноз АД ґрунтується на характерній клінічній картині та анамнезі захворювання з урахуванням сукупності обов'язкових і додаткових критеріїв, даних імунологічних та інших лабораторних досліджень. Для пацієнтів на АД характерне підвищення у крові імуноглобулінів класу Е (IgE), особливо при поєднанні з атопією дихальних шляхів. Існують суперечливі думки щодо того, чи відображає цей показник тяжкість процесу.

Останніми роками висловлено припущення, що розвиток АД пов'язаний зі зниженням продукції γ -інтерферону, який контролює вироблення IgE. У разі розвитку АД на першому році життя спостерігається зниження концентрації γ -інтерферону порівняно з контролем.

У хворих на АД є істотні дефекти клітинного імунітету. Виявлено зниження кількості Т-лімфоцитів за рахунок Т-супресорів, особливо у випадках поширеного процесу. Розвиток імунodefіцитних станів при АД призводить до тяжкого його перебігу з частими загостреннями і приєднанням вторинної інфекції. Для більшості пацієнтів з АД характерна еозинофілія в периферичній крові, що корелює зазвичай із тяжкістю захворювання і пов'язано з активацією цих клітин.

Сучасні лікувальні підходи до атопічного дерматиту різноманітні як за механізмами дії препаратів та методів, так і за швидкістю досягнення терапевтичного ефекту. Це дає лікареві можливість вибору конкретного методу лікування для конкретного хворого залежно від індивідуальної вираженості клінічної симптоматики. Сьогодні терапевтичні можливості при АД ще дуже далекі від мети етіотропного спрямування на окремі механізми генетичної схильності і реалізуються лише на рівні патогенетичного впливу (в кращому разі), а здебільшого мають

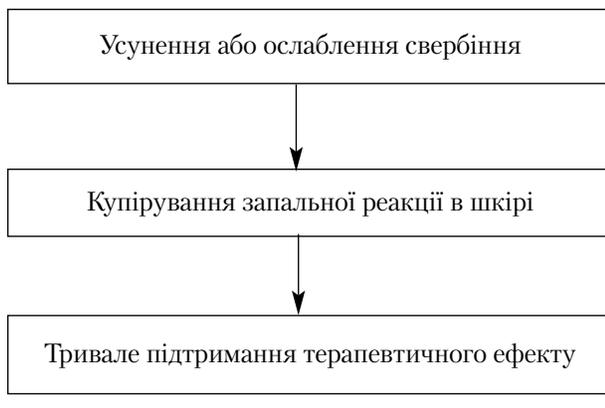


Рис. 2. Цілі лікування пацієнта з atopічним дерматитом

переважно симптоматичний характер. Тому проблема удосконалення лікування цих хворих ще довго лишатиметься доволі актуальною. На практиці основними утилітарними цілями лікування конкретного хворого АД завжди залишаються: усунення або послаблення свербіжів, купірування запальної реакції у шкірі та по можливості тривале підтримання досягнутого терапевтичного ефекту (рис. 2).

Для досягнення результату в розпорядженні дерматолога є великий набір засобів і методів як системного, так і зовнішнього терапевтичного впливу. Це насамперед різні антигістамінні препарати всіх поколінь, які є можливість обирати за індивідуальними показаннями (цетиризин, левоцетиризин, хлоропірамін, клемастин, кетотифен, лоратадин, дезлоратадин). Призначають антигістаміни зазвичай курсами тривалістю 10–15 днів, повторними і/або зі зміною препаратів у разі потреби. Нерідко при АД призначають седативні засоби, вибір яких залежить від вираженості у хворого психосоматичного компонента і має відбуватися за участю психоневролога [3, 12, 22, 23, 25–27, 30, 32, 33].

Важливе значення в лікуванні АД має зовнішня терапія, що вимагає індивідуального підходу і щоденного спостереження за станом шкіри. Традиційні, класичні підходи до зовнішньої терапії запалення шкіри сформовано ще на початку ХХ сторіччя (що гостріший процес на шкірі, то м'якшою повинна бути терапія, «мокре лікуємо мокрим», «роздратованого не дратуй»). Лікування, як правило, починалося із застосування речовин низької концентрації, що діють поверхнево (примочки, збовтувані суміші), потім використовували форми глибшої дії (пасти, олія, мазі) з поступовим збільшенням їхньої концентрації. Ці підходи підтвердили свою ефективність, широкий спектр нестероїдних препаратів успішно застосовують і сьогодні. Це антисептич-

ні засоби (барвники, окиснювачі, галогеновмісні сполуки); протимікробні засоби (мазі з антибіотиками, сульфатіазол срібла, нітрофурані); протизапальні та протисвербіжні (антисептик-стимулятор Дорогова, цинку оксид, дьоготь, іхтіол, нафталанська нафта, нестероїдні протизапальні засоби, свинцю ацетат та алюмінію ацетат, диметидин-гель); препарати, які загоюють раньові поверхні, поліпшують трофіку і регенерацію тканин (ретинолу пальмітат, метилурацил, декспантенол, гемодериват телячої крові, цинку гіалуронат); пом'якшувальні та зволожувальні засоби (жиророзчинні вітаміни).

Сучасний етап у лікуванні АД розпочався із застосування зовнішніх глюкокортикостероїдів (ГКС). Досвід їх використання протягом останніх 60 років продемонстрував, що резорбція ГКС середньої та високої активності може призводити до розвитку системних побічних ефектів, а тривале лікування зовнішніми ГКС супроводжується розвитком місцевих побічних ефектів.

З побічних ефектів застосування фторованих топічних ГКС на сучасному етапі відомі такі: атрофія епідермісу і дерми, акнеформна висипка, фолікуліт, вугри, періокулярний або періоральний дерматит, повільне загоєння ран, пурпура, телеангіектазії і еритема, розтягнення, гіпопигментація, гіпертрихоз, посилення дерматофітної інфекції, приєднання (або посилення) вторинної інфекції, контактний дерматит. Із системних ефектів встановлено катаракту, глаукому в разі застосування на шкіру навколо очей, пригнічення функції кори надниркових залоз, затримка росту (у грудних і маленьких дітей), артеріальна гіпертензія, синдром Кушинга [8, 15, 28].

Унаслідок цього багато місцевих ГКС мають обмеження у застосуванні, особливо в дітей та на чутливих ділянках шкіри, зокрема обличчя і шиї. 75 % хворих та їхніх батьків побоюються потенційних побічних ефектів ГКС, а 24 % пацієнтів не приймають ГКС, навіть якщо їх виписує лікар. З огляду на це своєчасним можна назвати появу в арсеналі дерматолога пімекролімусу і такролімусу — нових нестероїдних інгібіторів запальних цитокінів, які належать до класу аскоміцинових макролактаматів (АМЛ). Це речовини вибіркової дії щодо запального процесу в шкірі і не впливають на місцеву і системну імунну відповідь. У Т-лімфоцитах АМЛ запобігають утворенню і вивільненню таких запальних цитокінів, як ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- γ та проліферації Т-лімфоцитів у відповідь на стимуляцію Т-клітинних рецепторів. АМЛ селективно пригнічують продукцію запальних цитокінів, що викликають почервоніння і свербіж, типові для АД [8, 14, 24].

Однак топічні стероїди лишаються золотим стандартом терапії АД як у нашій країні, так і за кордоном. Багаторічний досвід застосування ГКС дає змогу цілеспрямовано і гнучко шукати розв'язання проблеми АД в кожному окремому клінічному випадку, знаходити індивідуальні підходи до хворого. Насамперед не рекомендовано призначати топічні ГКС пацієнтам віком до 6 місяців. Також небажано використовувати фторовмісні топічні ГКС або розводити ГКС. Топічні ГКС рекомендовано застосовувати при вираженому загостренні та тяжкому перебігу АД, але не використовувати для профілактики.

Одним з добре відомих препаратів для лікування АД є метилпреднізолону ацепонат — глюкокортикостероїд для зовнішнього застосування. Препарат зменшує запальні процеси та алергійні реакції шкіри, а також реакції, пов'язані з гіперпроліферацією клітин. Така дія призводить до послаблення як об'єктивних симптомів (еритема, набряк, інфільтрація, ліхеніфікація), так і суб'єктивних скарг (свербіж, печіння, біль). У разі місцевого застосування метилпреднізолону ацепонату в ефективній дозі системний ефект є мінімальним. У разі нанесення препарату на великі ділянки шкіри рівень кортизолу в плазмі крові залишається в межах норми [10, 11, 18, 27].

Детально вивчено механізм протизапальної дії метилпреднізолону. Зв'язування комплексу рецептор — стероїд призводить до індукції синтезу макрокортину. Макрокортин пригнічує вивільнення арахідонової кислоти та знижує утворення медіаторів запалення, таких як простагландини та лейкотрієни (рис. 3). Імуносупресивну дію глюкокортикостероїдів можна пояснити пригніченням синтезу цитокінінів та антиміотичним ефектом. Пригнічення синтезу вазодилатаційних простагландинів або потенціювання вазоконстрикторного ефекту адреналіну зумовлює вазоконстрикторну активність глюкокортикостероїдів [3, 4, 6, 34, 35].

Метилпреднізолону ацепонат проникає в шкіру. Його концентрація у роговому шарі та у шкірі зменшується в напрямку від поверхні до середини. Метилпреднізолону ацепонат гідролізується в епідермісі та дермі. Основний метаболіт — 6А-метилпреднізолону-17-пропіонат — виявляє більшу спорідненість зі стероїдними рецепторами (процес «біоактивації» у шкірі).

Ступінь абсорбції через шкіру залежить від стану шкіри, властивостей лікарської форми і типу застосування (відкрите нанесення або під оклюзійну пов'язку). Абсорбція препарату у разі відкритого нанесення на уражені ділянки шкіри

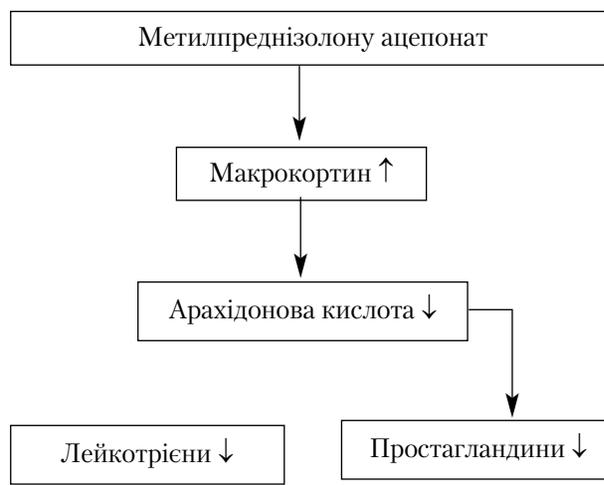


Рис. 3. Механізм протизапальної дії метилпреднізолону ацепонату

в підлітків і дорослих, які хворіють на нейродерміт або псоріаз, становить не більше ніж 2,5 %, що незначно більше за абсорбцію крізь неушкоджену шкіру у здорових добровольців (0,05—1,5 %). Якщо перед нанесенням препарату на шкіру знято роговий шар, рівень кортикостероїду приблизно втричі вищий, ніж у випадках без зняття рогового шару.

Потрапляючи у кровотік, основний продукт гідролізу метилпреднізолону ацепонату — 6А-метилпреднізолону-17-пропіонат — швидко утворює кон'югат із глюкуроною кислотою і внаслідок цього інактивується. Метаболіти метилпреднізолону ацепонату (основний метаболіт 6А-метилпреднізолону-17-пропіонат-21-глюкуронід) виводяться переважно нирками з періодом напіввиведення близько 16 годин. Метилпреднізолону ацепонат належить до активних кортикостероїдів III групи та, що важливо для топічних стероїдів, володіє незначним усмоктуванням у кровоносне русло. Крім того, встановлено, що метилпреднізолону ацепонат вирізняється підвищеним рівнем метаболізму на рівні клітин епідермісу, що робить обґрунтованим його застосування при хронічних дерматозах [9, 18, 28].

Завершуючи статтю, ще раз акцентуємо увагу на безпечності комплексного лікування atopічного дерматиту. Переважно дитячий вік пацієнтів з atopічним дерматитом виводить питання безпеки на пріоритетний рівень. Вибір правильної стратегії терапії — найскладніше завдання у практиці кожного дерматолога, адже, керуючись загальноприйнятими стандартами лікування, не слід забувати, що не буває стандартних пацієнтів.

Список літератури

1. Аллергология / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной.— 2-е изд., испр. и доп.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 256 с.
2. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений // Русск. мед. журн.— 2004.— Т. 12, № 18.— С. 1082—1084.
3. Гущин И.С. Перспективы совершенствования противоаллергического действия H₁-антигистаминных препаратов // Лечащий врач.— 2009.— № 5.— С. 93—99.
4. Детская аллергология / Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.— С. 41—44.
5. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лорор, Т. Фишер, Д. Адельман; пер. с англ.— М.: Практика, 2000.— С. 9—17.
6. Коган Б.Г., Терлецкий В.Б., Терлецкий Р.В. Современная терапия аллергических дерматозов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3.— С. 22—24.
7. Коляденко В.Г., Чернишов П.В. Показники якості життя у дерматологічних хворих // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 2.— С. 11—14.
8. Кочергин Н.Г., Новоселов В.С. Наружная терапия стероидочувствительных дерматозов: врачебный выбор // Врач.— 2006.— № 2.— С. 42—46.
9. Кутасевич Я.Ф. Пути усовершенствования терапии дерматозов с помощью новых отечественных препаратов // Журн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 1 (9)— С. 90—95.
10. Кутасевич Я.Ф. Современные подходы к применению топических глюкокортикостероидов // Журн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 1 (9)— С. 95—99.
11. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А., Ляпунов Н.А. Новые возможности в наружной терапии хронических дерматозов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 3 (10)— С. 15—17.
12. Малахов А.Б., Волков И.К., Малахова-Капанадзе М.А. Антигистаминные препараты и их место в терапии аллергических заболеваний // Справочник поликлинического врача.— 2007.— Т. 5, № 1.— С. 31—33.
13. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Мазитова Л.П. Атопический дерматит у детей— проблемы и решения // Русск. мед. журн.— 2006.— Т. 14, № 19.— С. 44—49.
14. Румянцева Е.Е., Кочергин Н.Г., Кондрашов Г.В. Эффективность крема «Элидел» при атопическом дерматите. Актуальные вопросы дерматовенерологии / Мат. науч.-практ. конф.— Красноярск, 2003.— С. 299.
15. Хэбиф Т.П. Кожные болезни. Диагностика и лечение.— М.: МЕДпресс-информ, 2008.— 672 с.
16. Abeck D., Mempel M. Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications // Br. J. Dermatol.— 1998.— Vol. 139 (suppl. 53)— P. 13—16.
17. Chamlin S.L., Kao J., Frieden I.J. et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity // J. Am. Acad. Dermatol.— 2002.— Vol. 47.— P. 198—208.
18. Deleuran M.S., Vestergaard C. Therapy of severe atopic dermatitis in adults // J. Dtsch. Dermatol. Ges.— 2012.— Vol. 10 (6)— P. 399—406.
19. Denby K.S., Beck L.A. Update on systemic therapies for atopic dermatitis // Curr. Opi Allergy Clin. Immunol.— 2012.— Vol. 12 (4)— P. 421—426.
20. Edwards A. Mechanisms of allergic disease. In: The Year in Allergy 2003 / Eds. S. Holgate and S. Arshad.— Oxford, 2003.— P. 83—100.
21. Ellis C., Luger T. International Consensus Conference on Atopic dermatitis II (ICCAD II) Clinical update and current treatment strategies // Br. J. Dermatol.— 2003.— Vol. 148.— P. 3—10.
22. Gillard M., Christophe B., Wels B. et al. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity // Inflamm. Res.— 2003.— Vol. 52 (suppl. 1)— S. 49—50.
23. Grant A.J., Riethuisen J.-M., Moulart B., De Vos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects // Ann. Allergy Asthma Immunol.— 2002.— Vol. 88.— P. 190—197.
24. Hong J., Buddenkotte J., Berger T.G., Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis // Semin. Cutan. Med. Surg.— 2011.— Vol. 30 (2)— P. 71—86.
25. Kapp A., Pichler W.J. Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study // Int. J. Dermatol.— 2006.— Vol. 45 (4)— P. 469—474.
26. Lachapelle J.M., Decroix J., Henrijean A. et al. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2006.— Vol. 20 (3)— P. 288—292.
27. Ricci G., Dondi A., Patrizi A., Masi M. Systemic therapy of atopic dermatitis in children // Drugs.— 2009.— Vol. 69 (3)— P. 297—306.
28. Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2012.— Vol. 26 (8)— P. 1045—1060.
29. Ring J., Przybilla B., Ruzicka T. Handbook of Atopic eczema.— Berlin, Springer Verlag, 2006.— 613 p.
30. Shih M.Y., Hsu J.Y., Weng Y.S., Fu L.S. Influence of cetirizine and levocetirizine on two cytokines secretion in human airway epithelial cells // Allergy Asthma Proc.— 2008.— Vol. (5)— P. 480—485.
31. Simon D. Systemic therapy of atopic dermatitis in children and adults // Curr. Probl. Dermatol.— 2011.— Vol. 41.— P. 156—164.
32. Singh-Franco D., Ghin H.L., Robles G.I., Borja-Hart N., Perez A. Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children // Clin. Ther.— 2009.— Vol. 31 (8)— P. 1664—1687.
33. Staevska M., Popov T.A., Kralimarkova T. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria // J. Allergy Clin. Immunol.— 2010.— Vol. 125 (3)— P. 676—682.
34. Tascapan M.O., Kumar P. Role of staphylococcal superantigens in atopic dermatitis: from colonization to inflammation // Ann. Allergy Asthma Immunol.— 2000.— Vol. 84, N 1.— P. 3—10.
35. Van Coevorden A.M., Coenraads P.J., Svensson A. et al. Overview of studies of treatments for hand eczema—the EDEN hand eczema survey // Br. J. Dermatol.— 2004.— N 2.— P. 446—451.
36. Wallach D., Taieb A., Tilles G. Historie de la dermatite atopique.— Masson, Paris, 2004.
37. Wuthrich B. IgE- vs non IgE-related atopic dermatitis // International symposium on atopic dermatitis.— Italy, 2003.— P. 19.

Б.Г. Коган

Атопический дерматит: акцент на безопасности лечения

В статье освещена история изучения этиологии и патогенеза атопического дерматита (АД) — наиболее распространенного заболевания аллергической природы в практике дерматовенеролога. Современные лечебные подходы к атопическому дерматиту разнообразны как по механизмам действия препаратов и методов, так и по скорости достижения терапевтического эффекта. На практике основными утилитарными целями лечения конкретного больного АД всегда остаются: устранение или ослабление зуда, купирование воспалительной реакции в коже и, по возможности, длительное поддержание полученного терапевтического эффекта. В связи с тем, что АД преимущественно диагностируется в детском возрасте, в статье подчеркивается безопасность лечения этого заболевания.

B.G. Kogan

Atopic dermatitis: a focus on safety of treatment

The article covers the history of the study of the etiology and pathogenesis of atopic dermatitis (AD) — the most common allergic disease in dermatological practice. Modern therapeutic approaches to treatment of atopic dermatitis vary both in the mechanisms of action of drugs and techniques, and in the speed of therapeutic effect. In practice, the basic utilitarian purposes of the treatment of a particular patient with AD remain as follows: the removal or weakening of pruritus, relief of the inflammatory response in the skin and, if possible, long-term maintenance of a therapeutic effect. Due to the fact that AD is diagnosed primarily in childhood, the article emphasizes the safety of treatment of this disease. □



И.М. Корсунская¹, З.А. Невозинская²,
С.Д. Гусева³, М.Т. Миннибаев³, И.Г. Диковицкая³

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва

² Кожно-венерологический диспансер № 16 управления здравоохранения южного административного округа, Москва

³ Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Выбор тактики терапии аллергического контактного дерматита на лице*

Ключевые слова

Аллергический контактный дерматит, алклометазона дипропионат, «Афлодерм».

Аллергический контактный дерматит встречается примерно у 2–5 % людей. Показатель заболеваемости аллергическим контактным дерматитом в разных странах может варьировать в зависимости от степени индустриализации страны. Особенно сложны в терапии аллергические контактные дерматиты кожи лица, которые довольно часты после применения косметических средств или после проведения косметических процедур. Ввиду того что высыпания на коже лица очень часто сопровождаются отеком и яркостью клинической картины, это требует интенсивной терапии, так как качество жизни таких пациентов резко снижено. В мировой практике накоплен многолетний успешный опыт применения препаратов алклометазона для терапии различных дерматозов на чувствительных участках кожи, в том числе положительные результаты терапии острых дерматозов на лице. В частности, высокую эффективность показывает «Афлодерм» — глюкокортикостероид для наружного применения, активным веществом которого является алклометазона дипропионат.

Являясь классической формой реакции гиперчувствительности замедленного типа, аллергический контактный дерматит опосредованно связан с сенсибилизацией лимфоцитов. Часто причиной развития аллергического контактного дерматита становятся вещества, не вызывающие реакции раздражения у большинства людей, реак-

ция развивается только у тех, кто имеет сенсибилизированные Т-лимфоциты, специфичные именно к этому веществу. Однако вещества, вызывающие раздражающее действие на кожу у всех людей (кислоты, щелочи, красители, ядовитые вещества), также могут вызвать аллергическую реакцию, однако реакция на их воздействие у сенсибилизированных людей может многократно превышать реакцию у обычного человека [1, 2].

Ведущую роль в формировании гиперчувствительности играют макрофаги эпидермиса (клетки Лангерганса) и реакция организма будет направлена не только на вещество-раздражитель, но и на белок-носитель. Аллергический контактный дерматит относится к аллергическим реакциям замедленного типа и возникает, как правило, через 10–14 дней после первого контакта с аллергенами. Более короткий период сенсибилизации бывает при контакте с агрессивными веществами и длится до 7–8 дней, наиболее часто это наблюдается при аппликациях лекарственных препаратов, особенно антибактериальных, реже такую реакцию вызывают антисептики, анестетики и латекс [3, 4, 5].

В развитии аллергического дерматита имеют значение не только особенности строения и функции кожи, но и наследственная предрасположенность.

Аллергический контактный дерматит, в отличие от простого, развивается не сразу после контакта с раздражителем и только после нескольких контактов с ним. Для формирования аллергической реакции организму необходимо

* Эффективная фармакотерапия в дерматовенерологии и дерматокосметологии.— 2010.— № 2.— С. 18—20.

несколько недель от первого контакта, тогда при повторном контакте с этим фактором развивается дерматит. Часто воспалительная реакция кожи не соответствует интенсивности действия раздражителя: у человека, не страдающего аллергией, он не вызовет никакой реакции, а подверженный аллергии организм может получить такую реакцию, что площадь изменений на коже будет значительно превышать площадь контакта.

При простом контактном дерматите реакция развивается непосредственно после контакта с раздражителем, в качестве которого, как правило, выступают агрессивные вещества (растворители, щелочи, кислоты и т. д.) или физические факторы (перегревание, трение, сдавливание и т. д.). Первичная сенсibilизация отсутствует. И реакция развивается в месте непосредственного воздействия раздражителя.

На сегодняшний день известно более 3000 разнообразных веществ, способных вызвать развитие аллергического контактного дерматита. Большинство из них является низкомолекулярными химическими соединениями и ионами металлов. Обладая слабыми антигенными свойствами, эти соединения, вступив при попадании в кожу в связь с белками и став гаптенами, становятся полноценными антигенами [5, 6].

Физическими факторами, приводящими к развитию аллергического дерматита, чаще всего становятся солнечное излучение и холод. Химическими факторами являются очень часто синтетические моющие средства, растения, наружные лекарственные препараты, изделия из латекса, косметические и парфюмерные изделия и т. д.

В отличие от атопического дерматита, когда сенсibilизация организма происходит от воздействия нескольких аллергенов и обострение может наступить под воздействием разных факторов, сенсibilизация при аллергическом контактном дерматите происходит в отношении одного аллергена и только при контакте с ним.

Кратковременный контакт с аллергеном обычно приводит к заболеванию длительностью в несколько дней или недель, но постоянный контакт с аллергеном может привести к развитию хронического процесса и даже к стойкой нетрудоспособности пациента.

Острые проявления аллергического контактного дерматита сопровождаются выраженной эритемой и отеком, затем могут возникать как мелкие пузырьки, так и большие пузыри, после вскрытия оставляющие мокнущие эрозии. В дальнейшем в очагах поражения появляются корки, чешуйки, в некоторых случаях после заживления остаются участки гиперпигментации.

Принципы лечения аллергического дерматита такие же, как и простого контактного дерматита, и включают несколько общих положений:

- устранение раздражителей и аллергенов;
- десенсибилизирующее лечение с использованием системных антигистаминных препаратов;
- применение наружных средств (мазей и кремов), содержащих глюкокортикостероиды.

Особенно сложны в терапии аллергические контактные дерматиты кожи лица, которые довольно часты после применения косметических средств или после проведения косметических процедур.

Ввиду того что высыпания на коже лица очень часто сопровождаются отеком и яркостью клинической картины, это требует интенсивной терапии, так как качество жизни таких пациентов резко снижено.

В мировой практике накоплен многолетний успешный опыт применения препаратов алклометазона для терапии различных дерматозов на чувствительных участках кожи, в том числе положительные результаты терапии острых дерматозов на лице.

Под нашим наблюдением находилось 26 пациенток в возрасте от 17 до 62 лет. У 9 пациенток картина аллергического контактного дерматита развилась непосредственно после косметических процедур (кислотного пилинга). Всем пациенткам ранее проводились данные процедуры, и реакция на них была менее интенсивной. У 17 пациенток высыпания возникли после применения косметических средств (кремов, лосьонов, масок, средств макияжа). Терапия данной группы пациенток проводилась следующим образом: антигистаминные препараты применялись в течение 14–20 дней, дезинтоксикационная терапия проводилась 8 пациенткам с резко выраженным отеком и буллезными высыпаниями. Наружно все пациентки применяли крем «Афлодерм» 2 раза в день.

На 7-й день отмечалось уменьшение гиперемии, отека, исчез зуд.

К 14-му дню у большинства пациентов (19 человек) оставалось незначительное шелушение. У оставшихся пациентов процесс полностью регрессировал к 18-му дню. В процессе терапии препаратом не было отмечено нежелательных побочных реакций.

«Афлодерм» — глюкокортикостероид для наружного применения, активным веществом которого является алклометазона дипропионат. По химической структуре алклометазона дипропионат относится к C_{21} -карбоксил эфирам и имеет атом хлора в атипичном 7 положении, что и определяет его особые фармакологические свойства.



Рис. 1. Больная С., 61 год, с яркой гиперемией, выраженным отеком, очагами мокнутия и множественными корочками на коже лица



Рис. 2. Больная С. на 7-й день терапии кремом «Афлодерм»



Рис. 3. Больная С. на 18-й день терапии кремом «Афлодерм»

тва. Алклометазона дипропионат является пролекарством и подвергается метаболизму в эпидермисе до активных лабильных метаболитов, которые в свою очередь оказывают положительный терапевтический эффект, не накапливаясь в эпидермисе и дерме и не вызывая отрицательных катаболических эффектов, присущих устаревшим фторированным молекулам [9, 10].

«Афлодерм» обладает выраженным местным противовоспалительным, противоаллергическим, противозудным и сосудосуживающим эффектами. При нанесении на поверхность кожи препарат оказывает быстрое локальное действие в очаге воспаления, уменьшая выраженность объективных симптомов (эритема, отек) и субъективных ощущений (зуд, жжение).

Слабый антипролиферативный эффект алклометазона является его значимым преимуществом при терапии дерматозов на участках кожи с тонким эпидермисом. Доказано, что атрофогенное действие у алклометазона дипропионата не проявляется даже при использовании его на чувствительных участках кожи в течение длительного времени [7, 8, 9]. «Афлодерм» может применяться на чувствительных участках кожи — на лице, шее и в складках, а также у пациентов с истонченной, в том числе возрастной и чувствительной кожей.

В то же время выраженность локального противовоспалительного и противозудного эффекта препарата «Афлодерм» в значительной степени превосходит многие другие препараты.

Еще одним важнейшим свойством препарата «Афлодерм крем» является наличие увлажняющих и защитных свойств основы препарата. Корнеометрическое исследование показало, что препарат значительно улучшает показатели гидратации кожи и способствует восстановлению

функции эпидермального барьера у пациентов с дерматозами, использующими «Афлодерм крем» [4]. Это свойство препарата проявляется дополнительным положительным эффектом при терапии аллергических дерматитов фасциальной локализации [11].

В качестве примера приводим историю болезни больной С., 61 года. Высыпания на коже лица появились через четыре дня после начала применения крема от морщин. Аллергоanamнез отрицательный. Пациентка отказалась от применения крема, однако процесс усиливался, и через 7 дней больная обратилась к врачу (рис. 1). Субъективно пациентку беспокоил сильный зуд.

На момент осмотра на коже лица имелась яркая гиперемия, выраженный отек, очаги мокнутия и множественные корочки. Больная получала антигистаминную и дезинтоксикационную терапию, местно был назначен крем «Афлодерм» с аппликацией 2 раза в день. Через 7 дней на фоне проводимой терапии отмечалось значительное улучшение. На коже лица, в области носа, щек и подбородка гиперемия, инфильтрация и мокнутие исчезли, а в области век и лба — значительно уменьшились (рис. 2).

На коже в области лба и век на фоне незначительной гиперемии и инфильтрации отмечалось незначительное шелушение и сухость кожи. Больной было рекомендовано продолжать лечение и дополнительно назначена лечебная косметика, к 18 дню отмечалось полное разрешение процесса на лице (рис. 3).

Полученные результаты показали высокую эффективность крема «Афлодерм», отсутствие нежелательных эффектов и преимущества гидратирующих свойств его основы в терапии аллергического контактного дерматита на коже лица.

Список литературы

1. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда и др. / В двух томах. Пер. с англ.— М.: Практика. Мак-ГроуХилл (совмест. изд.), 2002.
2. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Пер. с англ., под ред. А.Г. Чучалина.— М.: Гэотар-Медицина, 2000.
3. Попов Н.Н., Лавров В.Ф., Солошенко Э.Н. Клиническая иммунология и аллергология.— М.: Реинфор, 2004.
4. Звездина И.В., Перламутров Ю.Н. Влияние наружной кортикостероидной терапии аклометазона дипропионатом (Афлодерм) на функциональные показатели кожи пожилых пациентов, страдающих зудящими дерматозами // РМЖ.— 2007.— № 6.— 573 с.
5. Лусс Л.В., Ерохина С.М., Успенская К.С. Новые возможности диагностики аллергического контактного дерматита // Российский аллергологический журнал.— 2008.— № 2.
6. Степанова Е.В. Аллергический контактный дерматит: основные подходы к диагностике, лечению и профилактике // Лечащий врач.— 2009.— № 10.— С. 15–19.
7. Ломоносов К.М., Игнатъев Д.В. Аллергический контактный дерматит // Дерматология № 2 (приложение consilium medicum).— 2009.— С. 17–21.
8. Lassus A. Clinical comparison of Ado- metasone Dipropionate Cream 0.05 % and Hydrocortisone Butyrate Cream 0.1 % in the treatment of Atopic dermatitis in Children // J. of International medical research.— 1983.— Vol. 11, N 5.
9. Thornfeldt C., Cornell R.C., Stoughton R.B. The effect of Adometasone Dipropionate Cream 0,05 % on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis of normal volunteers // 1985.— Vol. 276, N 13.
10. Kansky A., Podrumac B., Godic A. Non- fluorinated corticosteroid topical preparations in children // ACTA. Dermatovenereologica, Alpina, Pannonica et Adriatica.— 2000.— Vol. 9, N 2.
11. Degreef H. New Corticosteroids // Skin Therapy Letter.— 1999.— Vol. 4, N 6.
12. Duchkova H., Haskova M. Korneometricke vysetrem prokazalo zvysemi hydratace kuze po aplikaci dermosteroidu Alclometasone Dipropionate cream 0.05 % // Materials of scientific study.— 2005. □

**Информация для профессиональной деятельности
медицинских и фармацевтических работников.**

Публикуется при содействии компании

«БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.» (Республика Хорватия)



Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Профилактика бактериальных осложнений при атопическом дерматите с использованием средств на основе термальной воды, меди и цинка

Ключевые слова

Атопический дерматит, бактериальные осложнения, патогенез, Toll-подобные рецепторы, профилактика, средства «Cu-Zn+».

В последние годы произошли существенные сдвиги в изучении атопического дерматита (АД). Активная научно-исследовательская работа, новейшие методы молекулярной генетики и биологии, междисциплинарный подход способствовали прогрессу медицины в области патофизиологии и терапии этого заболевания. Интенсивное изучение эпидермального барьера как основного фактора, обеспечивающего сохранность гомеостаза кожи, позволяет разрабатывать и совершенствовать методы терапии, направленные на его репарацию не только при АД, но и других хронических дерматозах.

В патогенезе заболевания ведущее значение придается иммунным механизмам, хотя имеются работы, указывающие на возможность развития АД неиммунным путем посредством развития нейрогенного воспаления вследствие высвобождения нейропептидов из сенсорных нервов, нарушения метаболизма жирных кислот и т. д. [3, 11, 14]. Дисбаланс Th1- и Th2-клеток, повышенная дегрануляция тучных клеток и измененная антигенпрезентирующая активность клеток Лангерганса лежат в основе не только повышенной продукции IgE, но и нарушений иммунологической реактивности кожи [14, 19]. Дисфункцией клеточного звена иммунитета объясняют две важные клинические черты АД: гиперчувствительность кожи к ряду антигенных стимулов, особенно к атопенам, и сниже-

ние резистентности кожного барьера к патогенной и условно-патогенной флоре. Развитие у 25–36 % больных детей инфекционных осложнений, имеющих бактериальную, вирусную или грибковую этиологию, является одной из особенностей АД [10, 20].

Патогенез осложненных форм АД тесно связан с дисбалансом Т-хелперов, дефицитом эпидермальных антимикробных пептидов (в основном β-дефензимов), обуславливающим возможность инфицирования патогенной или активацию условно-патогенной микрофлоры кожи, в частности *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*, низким уровнем кателицидина — в случае вирусных поражений кожи [2, 21, 23]. Вместе с тем у больных АД и герпетической экземой в кератиноцитах кожи обнаружена достоверно более низкая экспрессия антимикробных пептидов [22]. Факторами риска развития осложненных форм является и наличие входных ворот для инфекции вследствие зуда и расчесов кожи, патологии органов пищеварения, особенно дисбактериоза кишечника, нерациональное применение системных антибиотиков, нарушение микроклимата и микроокружения больного (повышенная сухость и температура воздуха в помещении, ношение синтетической одежды), нарушение правильного ежедневного ухода за кожей.

Для микрофлоры здоровой кожи нехарактерна колонизация *S. aureus*, в то время как кожа бо-

лее чем 90 % пациентов с АД обсеменена этим видом бактерий, из них 60 % вырабатывают суперантигены [9, 12]. Более того, высокая степень колонизации кожи *S. aureus* возможна даже без клинических проявлений бактериальной инфекции кожи. Продуцируемые *S. aureus* на поверхности кожи токсины (так называемые суперантигены) имеют высокое сродство к рецептору CD23. Присоединяясь к последнему на В-лимфоцитах, они стимулируют синтез IgE, вызывая гиперсенситизацию. Кроме того, продукты жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов вызывают поликлональную активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины и модулирующих развитие иммунного ответа. Суперантигены золотистого стафилококка, а также стрептококков, вирусов, микоплазм активируют Т-лимфоциты путем прямого взаимодействия с TCR-V β -цепью и молекулами МНС II класса [19]. С другой стороны, стафилококковый энтеротоксин В (SEB), стимулируя Т-лимфоциты больных АД, усиливает экспрессию Fas-рецепторов, вызывает их апоптоз. В сыворотке 57 % больных АД обнаружены специфические IgE-антитела к суперантигенам (SEA, SEB, SEC, SED), большинство пациентов оказались носителями токсигенных штаммов *S. aureus*. Обнаружено, что пациенты, сенситизированные к SEB, имели более высокую активность заболевания. Штаммы *S. aureus* высвобождают не только токсины с активностью суперантигенов, но и термолабильные токсины, в частности α -токсин (известный как цитоллизин), стимулируют высвобождение TNF- α , способных повреждать эпидермальные клетки. При нарушении целостности корнеального слоя открываются рецепторы дермального фибронектина, что ведет к повышению адгезии золотистого стафилококка и плотности колонизации, которая коррелирует с воспалением на коже [6, 16, 17]. Предполагается также участие суперантигенов в развитии нечувствительности кожи к топическим глюкокортикостероидам и/или снижении терапевтического эффекта этих препаратов, а также более тяжелого рецидивирующего течения АД [15].

На сегодняшний день доказано участие в патогенезе АД дрожжеподобных грибов рода *Candida*, *Malassezia* в качестве не только патогенных микроорганизмов, но и классических аллергенов, инициирующих иммунный ответ по IgE-зависимому типу аллергических реакций. Частота выявления IgE-антител к *Candida* варьирует от 16 до 85 %, чаще у взрослых, особенно при тяжелых формах дерматоза [7]. При локализации высыпаний на коже лица и шеи выявляют в 30–68 % случаев специфические IgE-антитела в

крови или позитивную реакцию по прик- или патч-тестам на грибы *M. furfur* [20].

Кожа пациентов с АД вследствие персистирующего иммуноассоциативного воспаления претерпевает ряд значительных изменений, в результате чего нарушается ее барьерная функция, повышается трансэпидермальная потеря влаги, нарушается функция потовых и сальных желез, уменьшается содержание липидов, в значительной мере ацилцерамидов, жирных кислот, в том числе ненасыщенных (линолевой, линоленовой), аминокислот и гранул кератогиалина, сокращается численность ламеллярных телец в зернистом и шиповатом слоях, снижается активность ферментов дельта-6-десатуразы и деацилазы, что сопровождается выраженной сухостью, зудом и воспалением кожи, а также повышением чувствительности к различным ирритантам и аллергенам, увеличением проницаемости для инфекционных агентов, замедлением процессов репарации [1, 17]. Тот факт, что сухость и дефект барьерной функции кожи влияют на течение АД, вполне очевиден. В результате многочисленных исследований установлено взаимосвязь между зудом, сухостью и воспалением кожи, однако, что первично в этих процессах, точно не ясно. Даже при незначительном нарушении эпидермального барьера и повышении его проницаемости клетки эпидермиса начинают вырабатывать цитокины, которые регулируют процесс восстановления рогового слоя. При обширном или слишком частом повреждении рогового слоя цитокины запускают воспалительную реакцию. В результате изменения уровня эндогенных антимикробных пептидов, нарушения обмена церамидов, снижения уровня сфингозина и секреторного IgA на поверхности кожи, сдвига pH в сторону алкалоза происходит изменение микробиоценоза кожи. При этом колонизация *S. aureus*, продуцируемые ими суперантигены усиливают аллергические воспалительные реакции на коже [17]. Отложение иммунных комплексов и компонентов комплемента в эпидермисе, базальной мембране, сосудах дермы, а также скопление лейкоцитов и продуктов их деструкции в эпидермисе и дерме, нарушения микроциркуляции способствуют поддержанию хронического аллергического воспаления.

Как подчеркивают многие отечественные и зарубежные специалисты, терапии, позволяющей полностью излечить заболевание, пока не существует, но при компетентном врачебном руководстве в большинстве случаев все-таки удается его контролировать. Наружная терапия является патогенетически обоснованной и абсолютно необходимой для каждого пациента с АД. Это

тот вид лечения, который может изменить течение и исход болезни, он направлен в первую очередь на снижение активности воспаления кожи, вызванного присутствием активированных Th2 лимфоцитов и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, уменьшение зуда, восстановление эпидермального барьера, элиминацию аллергенов [5, 9, 11]. Международные и отечественные ученые рекомендуют при планировании лечения больных АД использовать ступенчатый подход [3, 5, 13]. На всех стадиях течения АД показано основное лечение, которое включает соответствующий уход за кожей (очищение и гидратацию кожи с помощью увлажняющих/смягчающих средств и исключение/снижение влияния провоцирующих факторов). На фоне этого лечения в дальнейшем назначают противовоспалительные препараты (топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина). Постоянное использование специально разработанных для базового ухода за атопической кожей препаратов помогает существенно снизить количество обострений и улучшить качество жизни больных.

Участие микробов и вирусов как триггеров в развитии АД, рецидивирующего тяжелого течения обуславливает необходимость санации очагов хронической персистирующей инфекции [2, 4]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что целый ряд инфекционных процессов, связанных с возбудителями вирусной, бактериальной природы у больных АД не имеет специфической картины, характеризуется полиморфизмом клиники, вариабельностью течения. Специфическая терапия должна быть доминирующей при генерализации или несомненной активации инфекционного процесса (стафилодермия, стрептостафилодермия, герпетическая экзема). В случае диагностирования у больного активной бактериальной инфекции кожи лечение должно включать правильный уход за кожей (очищение/гидратация, антисептики), применение топических антибиотиков (целесообразно в комбинации с топическими глюкокортикостероидами) и/или пероральных антибиотиков [8, 20]. Результаты нескольких микробиологических исследований показали, что колонизация кожи *S. aureus* вновь наступает через 2–4 недели после завершения лечения комбинированным топическим препаратом, содержащим антибактериальное средство и кортикостероид. Объясняется это тем, что даже в случае применения высокочувствительных антибиотиков достичь полной эрадикации *S. aureus* очень сложно [15]. Следует отметить, что длительное использование топических комбинированных препара-

тов, особенно в детской практике, может вызвать ряд осложнений, подавляет защитные и репаративные процессы. Поддержанию инфицирования кожи способствуют такие факторы, как неполноценность эпидермального барьера и низкий уровень эпидермальных антимикробных пептидов, широкая распространенность стафилококков, возможность передачи *S. aureus* от родителей, находящихся в непосредственном контакте с больным ребенком, а также содержание *S. aureus* в назальной слизи самого больного, нарушение правильного ежедневного ухода за кожей с использованием раздражающих средств очищения и увлажнения кожи. При неэффективности топических антибактериальных препаратов, а также при АД, осложненном бактериальной инфекцией (например, импетиго), протекающей с лихорадкой, интоксикацией, изменениями крови, показано назначение антибиотиков широкого спектра действия (макролиды, цефалоспорины 1–3 поколений) [9]. Несмотря на то, что в результате приема системных антибиотиков отмечено значительное снижение уровня микробиологически подтвержденной колонизации кожи *S. aureus*, это не способствовало клиническому улучшению течения тяжелой формы АД у детей [10]. При латентном или хроническом течении, особенно если диагностирована микстинфекция, один курс специфической терапии, как правило, не освобождает от возбудителя, а несколько последовательных курсов специфической терапии не приводят к санации, сопровождаются рядом побочных эффектов, вплоть до развития лекарственной болезни. Назначая препараты пенициллинового и цефалоспоринового рядов, необходимо учитывать повышенный риск побочных реакций при наличии у больных АД гиперчувствительности к грибковым антигенам. В случаях латентного течения бактериальной инфекции на первом этапе предпочтение следует отдавать общим элиминационным и детоксикационным мероприятиям, средствам базовой топической терапии для восстановления барьерной функции кожи, профилактики вторичной инфекции и обострений дерматоза [3, 13].

Одним из инновационных продуктов ухода за раздраженной и атопической кожей с риском вторичного инфицирования является гамма средств «Cu-Zn+», которая разработана дерматологическими лабораториями «Урьяж» (Франция). Серия «Cu-Zn+» — это первый косметический продукт, содержащий запатентованный TLR2-регулирующий комплекс (очищенный экстракт растений семейства зонтичных), оказывающий раннее противовоспалительное действие, специфичное к микроорганизмам, опосредованное

Toll-подобными рецепторами (TLR). Механизм действия TLR2-регулирующего комплекса базируется на активации врожденного иммунитета, который в коже как иммунном органе существенно преобладает над адаптивным.

TLR распознают патогенассоциированные паттерны микроорганизмов, описано более 13 типов таких рецепторов [21]. На первом этапе реакций, инициируемых врожденным иммунитетом, происходит связывание компонентов клеточной стенки бактерий, дрожжеподобных грибов или *P. acnes* с TLR2 на мембране тканевых макрофагов, что запускает каскад воспалительных реакций с высвобождением провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α , фактор хемотаксиса моноцитов), повышением кератиноцитами экспрессии антимикробных пептидов. Нарушения в опосредуемых TLR-реакциях могут приводить к нарушению регуляции воспаления и повышенной восприимчивости организма к инфекциям.

Эффективность TLR2-регулирующего комплекса как активного компонента противовоспалительного ухода доказана лабораторией «Урьяж» с использованием образцов кожи на основании оценки действия комплекса на экспрессию ИЛ-8, одного из основных цитокинов, выделяемых кератиноцитами при активации TLR2 вследствие контакта с микробными экстрактами *S. aureus*, *M. furfur*, *P. acnes* [18]. Результаты исследования показали, что все микробные экстракты спровоцировали в образцах кожи значительное повышение экспрессии ИЛ-8, тогда как в коже, предварительно обработанной антителами к TLR2, экспрессия ИЛ-8 не усилилась, а в образцах кожи, обработанных TLR2 — регулирующим комплексом, снизилась (по сравнению с контролем). Таким образом, TLR2-регулирующий комплекс (запатентованная разработка дерматологических лабораторий «Урьяж») регулирует активацию TLR, снижает высвобождение медиаторов воспаления и препятствует развитию воспаления, при этом не влияет на приобретенный иммунитет.

Важными компонентами средств серии являются медь и цинк, оптимальные концентрации элементов в форме глюконата уменьшают микробную пролиферацию, контаминацию *S. aureus*, ограничивают воспаление, активизируют в коже Cu-Zn-зависимую супероксиддисмутазу, оказывая антиоксидантное действие. Термальна вода «Урьяж» (в креме и геле содержится 30 %) благодаря входящим в состав олигоэлементам и минералам (кальций, медь, цинк) уменьшает высвобождение гистамина, регулирует нейрогенное воспаление, обладает противозудным действием,

увлажняет кожу, защищает от агрессивного воздействия свободных радикалов.

Серия средств «Cu-Zn+» — это три средства по уходу за раздраженной кожей: очищающий гель, крем и спрей, оказывающие активное противовоспалительное, антибактериальное, увлажняющее действие, не содержат ароматизаторов и парабенов, в креме и геле нет консервантов. Важным фактором является то, что в составе гаммы «Cu-Zn+» содержатся глюконаты меди и цинка, которые обладают хорошей биосовместимостью с кожей. Алоэ вера восстанавливает, глицерин крема увлажняет, силикаты и полидецены защищают кожу, создавая на поверхности смягчающую восстанавливающую масляно-минеральную пленку. Спрей благодаря входящему в состав смекти-ту (природная глина) обладает высокой способностью к абсорбции экссудата, подсушивает очаги мацерации и мокнутия. Водный раствор спрея содержит глицерин, имеет физиологический уровень pH. Очищающий гель за счет мягкой основы (неионные и анионные сурфактанты) и ретицидирующих агентов, физиологического показателя pH хорошо очищает, успокаивает и не пересушивает кожу.

Наш опыт использования серии средств «Cu-Zn+» у 36 больных АД в возрасте от 3 мес до 16 лет подтверждает высокую эффективность и отличную переносимость средств этой линии в уходе за кожей при легкой и средней степени тяжести АД, особенно у детей первых месяцев жизни, когда есть возрастные ограничения применения топических антибиотиков и глюкокортикостероидов. Выбор лекарственной формы средств «Cu-Zn+» зависел от преимущественной стадии, локализации патологического процесса, в ряде случаев их сочетали на протяжении 3–4 нед. При остром воспалении кожи складок, туловища с явлениями экссудации и мокнутия (эритематозной, эритематозно-сквамозной форм) 2 раза в сутки использовали спрей, на сухие раздраженные участки кожи лица, туловища наносили крем, в зоне подгузника комбинировали спрей и крем. При необходимости сочетали применение топических глюкокортикостероидов и крема «Cu-Zn+», что позволяло снизить дозировку и длительность применения кортикостероидов, препятствовало размножению *S. aureus*. Крем «Cu-Zn+» оказывал быстрое противовоспалительное (на четвертый–пятый день), антимикробное и восстанавливающее действие в очагах воспаления. Возможность использования препаратов линии «Cu-Zn+» в качестве наружных средств для профилактики и/или лечения инфекционных осложнений АД бактериальной и/или грибко-

вой этиологии является чрезвычайно важным. Эти препараты выгодно отличаются от других увлажняющих средств.

Выводы

Таким образом, «Cu-Zn+» — высокоэффективные безопасные современные противовоспалительные, антисептические средства ухода за атопической кожей, в том числе детей различных возрастных групп, которые могут быть ис-

пользованы в качестве первого средства выбора в наружном лечении дерматоза. Противовоспалительные и антисептические средства дерматологического ухода, оказывающие иммуноопосредованное действие и обладающие противовоспалительным и антимикробным действием, могут использоваться для уменьшения колонизации атопической кожи микроорганизмами, реабилитации кожи и профилактики вторичного инфицирования.

Список литературы

1. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Барьерные свойства кожи и базовый уход: инновации в теории и практике // Вестн. дерматол. и венерол.— 2010.— № 6.— С. 17–22.
2. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Роль *Staphylococcus aureus* в патогенезе атопического дерматита // Рос. аллергол. журн.— 2004.— № 1.— С. 17–21.
3. Иванов О.Л., Львов А.Н., Миченко А.В. Атопический дерматит: современные представления // РМЖ.— 2008.— Т. 12, № 19.— С. 1362–1367.
4. Казначеева Л.Ф., Молокова А.В., Казначеев К.С. Профилактика вторичного инфицирования кожи у детей с атопическим дерматитом. Рациональная терапия и уход // Рос. аллергол. журн.— 2005.— № 3.— С. 82–86.
5. Калюжна Л.Д., Пацеля М.В. Загальні принципи зовнішньої терапії при атопічному дерматиті // Клін. імунол. алергол. інфектол.— 2010.— № 8 (37)— С. 14–18.
6. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Белова А.В., Ищенко О.Е. Актуальные вопросы патогенеза атопического дерматита и роли суперантигена в развитии различных клинико-патогенетических вариантов заболевания у детей // Вопр. совр. педиатрии.— 2003.— Т. 2, № 3.— С. 6–11.
7. Кочетова Ю.И., Гриненко Е.Е., Мокроносова М.А. Гиперчувствительность немедленного и замедленного типа при внутрикожном тестировании аллергенами *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* у больных атопическим дерматитом // Аллергол. и иммунол.— 2003.— № 4.— С. 37–40.
8. Кутасевич Я.Ф., Огурцова А.Н., Маштакова И.А. Наружное лечение инфекционных воспалительных заболеваний кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 3 (46)— С. 42–48.
9. Ревякина В.А. Алгоритм выбора современных средств ухода за кожей у детей с атопическим дерматитом // Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)— 2010.— № 4.— С. 63–66.
10. Смирнова Г.И. Современные подходы к диагностике и лечению осложненных форм атопического дерматита у детей // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 5.— С. 101–108.
11. Чебуркин А.А. Аллергические и неаллергические варианты атопического дерматита: новые пути повышения эффективности лечения и профилактики у детей // Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)— 2011.— № 1.— С. 23–28.
12. Abeck D., Mempel M. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implication // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 139, N 7.— P. 13–16.
13. Abramovits W. A clinician's paradigm in the treatment of atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol.— 2005.— Vol. 53 (suppl. 1)— S. 70–77.
14. Bieber T. Atopic dermatitis // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 358, N 8.— P. 1483–1494.
15. Breuer K., Kapp A., Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis // Allergy.— 2001.— Vol. 56, N 5.— P. 1034–1041.
16. Bunikowski R., Mielke M., Skarabis H. et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus* derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol.— 1999.— Vol. 103, N 5.— P. 119–124.
17. Cork M.J., Robinson D.A., Vasilopoulos Y. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis gene-environment interactions // J. Allergy Clin. Immunol.— 2006.— Vol. 118, N 1.— P. 3–21.
18. Ionescu M.A., Baroni A., Brambilla L. et al. Double blind clinical trial in a series of 115 patients with seborrheic dermatitis: prevention of relapses using a topical modulator of Toll like receptor 2 // G. Ital. Dermatol. Venereol.— 2011.— Vol. 146, N 3.— P. 185–189.
19. Lambrecht B.N. Dendritic cells and regulation of the allergic immune response // Allergy.— 2005.— Vol. 60, N 3.— P. 271–283.
20. Leung D.Y. Infection in atopic dermatitis // Curr. Opin. Pediatr.— 2003.— Vol. 15, N 6.— P. 399–404.
21. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis // N. Engl. J. Med.— 2002.— Vol. 347, N 8.— P. 1199–2000.
22. Rawlings A.V. Trends in stratum corneum and the management of dry conditions // Int. J. Cosmetol. Science.— 2003.— Vol. 127, N 3.— P. 63–95.
23. Rice W.G., Ganz N., Rinkade J.M.J. Defensin-rich dence granules of human neutrophils // Blood.— 1987.— Vol. 70, N 1.— P. 757–770.

Л.А. Болотна

Профілактика бактеріальних ускладнень при atopічному дерматиті з використанням засобів на основі термальної води, міді та цинку

Розглянуто аспекти імунопатогенезу atopічного дерматиту, особливості епідермального бар'єра, роль інфекційного чинника і механізм розвитку бактеріальних ускладнень. Обговорюються підходи до ведення ускладнених форм atopічного дерматиту, можливості сучасних засобів дерматологічного догляду, що містять інноваційні компоненти, за atopічною шкірою з ризиком вторинного інфікування. Наведено власні дані застосування засобів «Cu-Zn+» у хворих на atopічний дерматит.

L.A. Bolotnaya

Prevention of bacterial complications of atopіc dermatitis with the use of remedies based on thermal water, copper and zinc

The aspects of immunopathogenesis of atopіc dermatitis, feature of epidermal barrier, role of infectious factor and mechanism of development of bacterial complications are considered. Approaches to managing the complicated forms of atopіc dermatitis are discussed, as well as possibilities of modern dermatological care, containing innovative components, for atopіc skin with the risk of secondary infection. Our own data on the use of remedies «Cu-Zn+» at patients with atopіc dermatitis is presented. □

А.В. Горбенко¹, Ю.В. Андрашко²

¹ ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»,
Киев

² Ужгородский национальный университет

Оценка технологий раздельного комбинированного применения топических глюкокортикостероидов и топических антимикробных средств для терапии вторично инфицированных стероидчувствительных дерматозов

Ключевые слова

Комбинированное применение, импетигнизация, фиксированные комбинации, мупироцин, флютиказона пропионат.

Вторично инфицированные дерматозы — достаточно сложная проблема современной дерматологии, значение которой часто недооценивается. Трансформация взглядов на золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) как основной микробный фактор, патогенетически утяжеляющий течение дерматозов и обуславливающий их вторичную импетигнизацию, позволяет взглянуть на эту проблему совершенно по-новому.

Растущая резистентность (в том числе перекрестная резистентность и полирезистентность) ключевых микробных патогенов к наиболее распространенным антимикробным средствам, высокая их вирулентность и генетическая изменчивость, стертость клинических признаков импетигнизации при развернутой картине воспалительных дерматозов, таких как экзема, атопический дерматит и контактно-аллергический дерматит; сниженная иммунная реактивность организма; ограниченные возможности топической и системной антимикробной терапии, а также сравнительно небольшое количество научных публикаций и документов медицинской стандартизации по данной тематике — вот далеко не полный перечень тех проблем, с которыми сталкиваются специалисты в ходе ведения пациентов со вто-

рично инфицированными дерматозами. Следует отметить, что в ряде случаев пациенты продолжают получать противовоспалительную терапию, влияющую на иммунные процессы на местном уровне, пролиферацию и микробиологическую картину в патологическом очаге, а это может искажать клинические признаки вторичного инфицирования и изменять фармакологические параметры действия антимикробных лекарственных средств. Последний аспект изучен недостаточно.

Цель работы — оценить роль известных фиксированных комбинаций (ФК) топических глюкокортикостероидов (ТГКС) и топических антимикробных средств, антибиотиков и антисептиков, в сравнении с режимами раздельного комбинированного применения (РРКП) указанных средств для терапии вторично инфицированных (импетигнизированных) дерматозов, а именно атопического дерматита, контактно-аллергического дерматита и дискоидной (монетовидной) экземы (нумулярного дерматита).

В настоящее время РРКП ТГКС и топических антибиотиков при вторично инфицированных дерматозах практически не разработано, а в документах медицинской стандартизации по лечению стероидчувствительных дерматозов (кли-

нические рекомендации, стандарты и протоколы) данный вопрос рассматривается ситуационно, без оценки уровней доказательности или не рассматривается вообще. Например, в некоторых международных и национальных клинических рекомендациях по атопическому дерматиту указывается на возможность вторичного инфицирования пораженных участков кожи *Staphylococcus aureus* и ведущую роль антигенов последнего в возникновении рецидивов заболевания, но не рассматриваются алгоритмы ведения таких пациентов. С целью микробной деколонизации рекомендуются короткие курсы таких топических антибиотиков, как мупицилин и фузидиевая кислота, но не освещаются вопросы сочетанного их применения с противовоспалительными средствами [11, 21, 39, 41]. В практических рекомендациях Американского общества по изучению инфекционных болезней, посвященных диагностике и ведению пациентов с инфекционными поражениями кожи и мягких тканей, аспекты вторичного инфицирования дерматозов вообще не рассматриваются, в то время как для терапии импетиго предлагается ряд антибиотиков с учетом этиологии, обусловленной *Staphylococcus* и *Streptococcus species* [46].

Несколько десятилетий тому назад были разработаны фиксированные комбинации (ФК), в состав которых входят ТГКС и/или топические антибиотики, антисептики и антимикотические средства (двойные и тройные ФК), относящиеся главным образом к группам D07B и D07C по классификации АТС. Разработчики таких технологий исходили из целесообразности одновременного достижения ряда фармакологических эффектов при аппликации на кожу одной топической лекарственной формы — крема или мази: антимикробного (бактерицидного/бактериостатического или фунгицидного/фунгистатического), антипролиферативного, вазоконстрикторного, мембраностабилизирующего, иммуносупрессивного и прочих ценных для устранения микробной колонизации и воспаления эффектов, присущих монокомпонентным лекарственным средствам. Соответственно, был расширен спектр медицинских показаний для применения этих ФК, куда вошли не только стероидчувствительные дерматозы, но и некоторые микробные поражения кожи. ФК по типу «два в одном» или «три в одном» были также призваны улучшить профиль комплаенса пациентов [8, 17, 25, 34, 51]. В табл. 1 приведены активные компоненты ТГКС, топических антибиотиков, антисептиков и антимикотических средств (международные непатентованные названия — INN), входящих в состав зарегистрированных в Украине ФК.

Таблица 1. Активные компоненты, входящие в состав фиксированных комбинаций, относящихся к группам D07B и D07C по классификации АТС и зарегистрированных в Украине*

Фармако-терапевтическая группа	Активные компоненты (по INN)
ТГКС	<ul style="list-style-type: none"> • Гидрокортизон • Флуметазон (пивалат) • Флуоцинонид • Флуоцинолона ацетонид • Триамцинолона ацетонид • Бетаметазон • Беклометазон
Топические антибиотики	<ul style="list-style-type: none"> • Гентамицина сульфат • Неомицина сульфат • Тетрациклин • Окситетрациклин • Хлорамфеникол • Фузидиевая кислота
Топические антисептики	<ul style="list-style-type: none"> • Аминитрозол • Клиохинол • Цетилипиридиния хлорид • Мирамистин
Топические антимикотические средства	<ul style="list-style-type: none"> • Натамицин • Клотримазол

Примечание. *По состоянию на 30.07.2012 (3, 8).

Как видно из табл. 1, ТГКС в составе ФК относятся к ранним поколениям (I–IV), разработанным в 50–70-е годы прошлого столетия. Из топических антибиотиков в ФК входят представители класса тетрациклинов, аминогликозиды, хлорамфеникол (левомицетин) и фузидиевая кислота. Среди антисептиков представлены бисчетвертичные аммониевые соединения, производные 8-оксихинолина, аминитрозол и мирамистин. Из топических антимикотических средств в состав ФК входят антибиотики противогрибковой активности и производные имидазола. Таким образом, все представленные компоненты ФК являются давно разработанными, традиционно применяемыми и хорошо изученными лекарственными средствами разных классов. Последнее можно рассматривать как преимущество этих ФК.

Однако ряд объективных факторов клинического, фармакологического и микробиологического характера свидетельствует не в пользу ФК, представленных сегодня на украинском фармацевтическом рынке и активно назначаемых пациентам. Рассмотрим эти факторы в последовательном порядке.

ТГКС ранних поколений, входящие в состав ФК, согласно Европейской классификации активности ТГКС (по Miller&Munro) относятся к первому (слабые ТГКС), второму (средней силы ТГКС) и третьему (сильные ТГКС) классам ак-

тивності [18]. Таким образом, специалист может модулировать противовоспалительную активность путем подбора ФК — от слабой (с входящим в состав гидрокортизоном) до умеренной и сильной (соответственно с флуметазона пивалатом, флуоцинонидом, флуоцинолона ацетонидом, триамцинолона ацетонидом и бетаметазоном). Основная проблема, с которой специалист и пациент могут столкнуться при использовании ФК с указанными ТГКС в составе, — это неудовлетворительный профиль безопасности, обуславливающий местные и системные побочные эффекты [6, 36]. Учитывая тот факт, что многие из ФК свободно доступны в аптеках и популярны среди населения в качестве универсальных дерматологических средств, широко применяемых без каких-либо рекомендаций специалистов, вероятность развития таких побочных эффектов как атрофия кожи и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси достаточно высока.

В экспериментальном исследовании перкутанной абсорбции и биодоступности ряда ТГКС крем гидрокортизона демонстрировал парадоксально высокие показатели проникновения через кожу как в условиях окклюзии, так и без нее [32]. Среди 11 исследованных форм ТГКС по уровням перкутанной абсорбции крем гидрокортизона занимал третье место, а лосьон триамцинолона ацетонида — четвертое. Уровень абсорбции крема гидрокортизона в условиях без окклюзии превышал аналогичный у крема флютиказона пропионата в 62 раза [6, 32]. При длительном бесконтрольном применении ФК, в состав которых входит гидрокортизон, за счет кумуляции угнетается гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и секреция эндогенного кортизола, несмотря на слабую активность этого ТГКС. Это следует особенно учитывать у детей, кожа которых вследствие анатомо-физиологических параметров характеризуется повышенной проницаемостью, причем вероятность задержки физического развития из-за кумуляции системных эффектов ТГКС является высокой [6].

Атрофогенный потенциал ТГКС ранних поколений может быть охарактеризован как высокий. Так, в исследовании, включившем 40 здоровых добровольцев, суммарное уменьшение толщины кожи по данным ультразвукового сканирования составило около 16 % в группе бетаметазона и около 13 % в группе гидрокортизона (в группе флютиказона пропионата — около 3 %) [6].

В недавно опубликованном обзоре была проведена комплексная оценка составляющих эффективности и безопасности для девяти широко применяемых в клинической практике ТГКС на

основании высокодоказательной информации в отношении силы их вазоконстрикторного эффекта в капиллярах кожи, эффективности при показательных дерматозах (например, атопическом дерматите), атрофогенного потенциала, потенциала угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и аллергенного потенциала [30]. Каждый параметр получил выражение в баллах путем умножения баллов экспертной оценки на показатель значимости параметра. Значимость параметров была ранжирована от минимальной — 1 (аллергенный потенциал ТГКС) до максимальной — 6 (возникновение атрофии кожи). К примеру, показатель вазоконстрикторного эффекта для клобетазола пропионата был получен путем умножения 3 баллов экспертной оценки (максимум) на 4-й ранг (значимость этого параметра среди всех остальных).

Результатом сопоставления показателей эффективности разных ТГКС и профиля их безопасности (вероятность развития местных и системных побочных эффектов) стал относительный терапевтический индекс (ОТИ), выраженный в условных единицах (табл. 2).

Как видно из табл. 2, чем выше показатель ОТИ, тем более выгодным является соотношение показателей эффективности и безопасности (небезопасности) ТГКС. Таким образом, гидрокортизон (ОТИ = 1), триамцинолона ацетонид (ОТИ = 1,06) и бетаметазона валерат (ОТИ = 1,2) демонстрируют самые низкие показатели ОТИ среди представленных девяти ТГКС, что свидетельствует о неблагоприятном профиле безопасности этих ТГКС в сочетании с относительно невысокой их терапевтической активностью [6, 30, 36]. Именно эти ТГКС входят в состав ФК и их неудовлетворительные клинико-фармакологические характеристики представляют первую группу факторов.

Вторая группа факторов связана с неуклонным ростом микробной резистентности среди микроорганизмов, наиболее часто обуславливающих вторичное инфицирование/импетиголизацию дерматозов, к применяемым в составе ФК топическим антибиотикам — гентамицину, эритромицину, неомицину, тетрациклину, окситетрациклину, хлорамфениколу и фузидиевой кислоте, а также к некоторым антимикотическим средствам. В первую очередь это относится к ключевым патогенам кожи — *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. В ряде исследований была доказана прямая причинно-следственная связь между плотностью колонизации этими микроорганизмами пораженных участков кожи при атопическом дерматите и тяжестью заболевания [12, 16, 23, 27, 33]. При вторично инфици-

Таблица 2. Относительный терапевтический индекс девяти ТГКС (по Н.С. Korting, С. Schöllmann, 2012)

Показатель	BMV	CP	HC	HCВ	MM	MPA	PRC	TRI	FP
Вазоконстрикторный эффект	8	12	4	4	8	8	8	8	8
Эффективность при атопическом дерматите в сравнении с другими ТГКС	10	15	5	10	10	10	10	10	10
Сумма (1 + 2)	18	27	9	14	18	18	18	18	18
Возникновение атрофии кожи	12	12	6	6	6	6	6	12	6
Влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему — угнетение эндогенного кортизола	2	4	2	2	2	2	2	4	2
Аллергенный потенциал	1	1	1	2	1	1	1	1	1
Сумма (3 + 4 + 5)	15	17	9	10	9	9	9	15	9
ОТИ = (1 + 2)/(3 + 4 + 5)	1,2	1,5	1	1,4	2	2	2	1,06	2

Примечание. BMV — бетаметазона валерат; CP — клобетазола пропионат; HC — гидрокортизон; HCВ — гидрокортизона-17 бутират; MM — мометазона фураат; MPA — метилпреднизолона ацепонат; PRC — предникарбат; TRI — триамцинолона ацетонид; FP — флютиказона пропионат.

рованном атопическом дерматите различные штаммы *Staphylococcus aureus* удается выделить в 58–89 % случаев [20, 24, 35, 47]. В связи с изложенным выше выбор высоконадежных топических антибиотиков с минимальным потенциалом развития микробной резистентности является ключевым подходом в устранении колонизации пораженных участков кожи.

Еще в 1989 году было опубликовано масштабное эпидемиологическое исследование в отношении уровней резистентности более чем ста штаммов метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus*, полученных в 21 государстве мира. Из всех штаммов более 90 % были резистентны к гентамицину и эритромицину, 86 % — к тетрациклину, 59 % — к неомицину, 39 % — к хлорамфениколу и 12 % — к фузидиевой кислоте [37]. По результатам российских многоцентровых исследований, проведенных Институтом антимикробной химиотерапии (г. Смоленск) в 2000–2001 гг. (среди различных категорий пациентов) и в 2005–2006 гг. (среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии), была отмечена высокая частота резистентности *Staphylococcus aureus* к гентамицину — у 30,7 % штаммов (45,5 % в 2006 г.), к тетрациклину — у 37,1 % штаммов (42,3 % в 2006 г.), к эритромицину — у 39,5 % штаммов (47,2 % в 2006 г.) и к хлорамфениколу — у 43,1 % штаммов (53,5 % в 2006 г.) [2, 7]. При оценке уровней резистентности к этим антибиотикам со стороны штаммов метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), выделенных в 2001 году от госпитализированных пациентов, картина существенным образом отличалась: к гентамицину были резистентны 85,4 % штаммов, к тетрациклину — 73,9 %, к хлор-

амфениколу — 84,4 %, к эритромицину — 74,6 % [7]. Такие высокие уровни резистентности, по данным российского исследования, могут быть связаны как с многолетним рутинным использованием этих антибиотиков в медицинской практике бывшего СССР, так и с массовым и неконтролируемым их применением пациентами в виде топических средств, в частности и указанных выше ФК. В плане сравнения заслуживают внимания глобальные данные, полученные в 2008–2010 гг. в разных континентах и демонстрирующие более низкие уровни резистентности штаммов *Staphylococcus aureus*: к гентамицину на глобальном уровне — 7 %, в Северной Америке — 3,9 %, в Европе — 10,4 %, в других государствах — 15,5 %; к тетрациклину на глобальном уровне — 17,2 %, в Северной Америке — 13,7 %, в Европе — 18,2 % и в других государствах — 34 % [48]. Другие недавние исследования, которые проводились на региональном и локальном уровнях в разных странах мира, в целом свидетельствуют о дальнейшем неуклонном росте уровней резистентности к указанным выше традиционным антибиотикам, особенно среди штаммов MRSA, а также увеличении удельного веса штаммов, резистентных к нескольким антибиотикам одновременно (полирезистентность) [10, 19, 24, 26, 47].

Как уже отмечалось, росту резистентности к топическим антибиотикам (в виде как монокомпонентных средств, так и ФК) способствует неконтролируемое их применение в режиме «по потребности» как универсальных противомикробных средств, которые пациенты и их окружение назначают сами себе или друг другу. В связи со сложившимися стереотипами в данном аспекте в Украине можно прогнозировать высокие

уровни резистентности штаммов *Staphylococcus aureus* (в том числе MRSA) и *Streptococcus pyogenes*, обуславливающих развитие вторично инфицированных дерматозов, к эритромицину, хлорамфениколу, тетрациклину, гентамицину и другим часто применяемым антибиотикам. Нельзя также исключить растущую резистентность микроорганизмов к антимикотическим средствам имидазольной группы, некоторым антисептическим средствам неспецифического действия, входящим в состав распространенных ФК, однако в Украине эпидемиологические исследования по этой тематике не проводились.

Третья группа факторов связана с патогенетическими и фармакотерапевтическими противоречиями одномоментного применения ТГКС и топических антимикробных средств, а также с недостаточной доказательной базой в отношении ФК этих лекарственных средств. При микробной колонизации пораженных участков кожи и реализации патогенного потенциала возбудителей важной с точки зрения противодействия инфекции является местная иммунная реактивность и антагонистическое влияние сапрофитной микрофлоры на патогенную [9, 12, 39, 44]. Иммуносупрессивные и антипролиферативные эффекты ТГКС ухудшают местную иммунную реактивность [5, 38, 49]. С другой стороны, указанные эффекты необходимы для контроля воспалительного процесса, который наблюдается при хроническом стероидчувствительном дерматозе.

За многие годы использования двух- и трехкомпонентных ФК не удалось накопить каких-либо убедительных доказательств в пользу их применения при вторично инфицированных дерматозах, которые бы превышали уровень доказательности С. Найдены маломасштабные, гетерогенные по методологии и дизайну несистематические исследования, преимущественно по типу случай — контроль, а также мнения отдельных экспертов в отношении конкретных ФК при отдельных клинических состояниях [8, 17, 25, 31, 34, 35, 40, 45]. В ряде случаев ФК не позволяли улучшить терапевтический комплаенс, поскольку требовали, как и отдельные монокомпонентные препараты, многократных аппликаций (3 и более раз в сутки).

Кокрановский обзор 2008 года, проведенный A.J. Birnie, F.J. Bath-Hextall, J.C. Ravenscroft и соавт. (обновлен в 2010 году), не содержит убедительных доказательств в отношении каких-либо преимуществ применения ФК ТГКС и топических антибиотиков/антисептиков в сравнении с монокомпонентными ТГКС при вторично инфицированном атопическом дерматите. Кроме этого, в обзоре нет убедительных доказательств в

пользу назначения системных антибиотиков при вторично инфицированном атопическом дерматите [13, 15]. Авторы отметили неубедительность и противоречивость полученных результатов во многих исследованиях по данной тематике: если в 4 исследованиях с участием 302 пациентов после курса аппликаций ФК была отмечена деколонизация пораженных участков кожи от золотистого стафилококка с достоверным клиническим улучшением, то в 9 исследованиях, включившим 677 больных, этого не наблюдалось [15]. Следует отметить, что включенные в анализ зарубежные исследования, в которых приведены случаи эффективности терапии, предусматривали аппликации ФК с бетаметазоном, предникарбонатом и клобетазолом, то есть ТГКС третьего и четвертого классов активности.

Интересные данные были получены в исследовании Shuo-Hsun Hung и соавт. (2007), в котором сравнивали четыре режима терапии атопического дерматита с импетигнизацией в течение 8 недель: монотерапия 0,05 % кремом флютиказона пропионата; монотерапия 0,03 % мазью такролимуса; комбинирование аппликаций флютиказона пропионата и фузидиевой кислоты; комбинирование аппликаций такролимуса и фузидиевой кислоты [28]. Авторы не отметили достоверных преимуществ комбинированных режимов применения противовоспалительных топических средств и фузидиевой кислоты при вторично инфицированном атопическом дерматите. Монотерапия 0,05 % кремом флютиказона пропионата и монотерапия 0,03 % мазью такролимуса обуславливали сопоставимую редукцию SCORAD и деколонизацию пораженных участков кожи от золотистого стафилококка, при этом в группе монотерапии флютиказоном деколонизация наступала быстрее.

Таким образом, рассмотренные выше три группы факторов фармакологического, микробиологического и клинического характера не позволяют рассматривать доступные на сегодня ФК ТГКС и антимикробных средств — топических антибиотиков, антисептиков и антимикотиков — в качестве эффективных и безопасных технологий для контроля вторично инфицированных дерматозов. При этом стратегия сочетанного применения указанных топических средств должна быть пересмотрена в сторону аппликаций более современных субстанций. Сегодня, при наличии ТГКС последнего VI поколения, топических антибиотиков широкого спектра с минимальным уровнем микробной резистентности, как прямой, так и перекрестной (мупируцин, ретапамулин, линезолид), современных топических антимикотических средств (последние пред-

ставители группы имидазолов, тербинафин, нафтифин и другие) могут быть рекомендованы режимы раздельного комбинированного применения отдельных лекарственных форм на протяжении короткого периода времени (5–10 дней), достаточного для устранения микробной колонизации пораженных участков кожи и адекватного контроля воспалительного процесса.

Обязательными условиями для РРКП должны быть:

- использование ТГКС последнего (VI) поколения с высоким значением относительного терапевтического индекса не ниже 2. Такие ТГКС позволяют быстро достигать стабилизации течения дерматоза и продолжать терапию в интермиттирующем режиме;
- использование антибиотиков с минимальным прогнозируемым уровнем микробной резистентности, относящихся к отдельным группам и не имеющих риска развития перекрестной резистентности с другими группами, например, группа макролидов с группой линкозамидов, группа пенициллинов с группой цефалоспоринов и другие;
- курс антимикробной топической терапии при РРКП должен обеспечивать быструю (в течение 5–10 дней) деколонизацию пораженных участков кожи от микробных патогенов и прежде всего от штаммов *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*;
- во избежание химического, фармацевтического и фармакологического видов взаимодействия аппликации топических лекарственных средств должны производиться раздельно, с временным интервалом. В данном аспекте следует придерживаться рекомендаций из утвержденных инструкций для медицинского применения топических средств и правил топической терапии в зависимости от характера патологического процесса на коже (мокнутие, ксероз, лихенификация) и топической формы (лосьон, гель, крем, мазь и др.).

Таким образом, РРКП ТГКС и топических антибиотиков по длительности может быть кратковременным (5–10 дней). При необходимости дальнейшего применения ТГКС, что зависит от вида патологии (атопический дерматит, экзема), курс аппликаций ТГКС можно продолжить в стабилизационном или интермиттирующем режимах. Длительность аппликаций топических антимикотических средств и антисептиков может варьировать в зависимости от инструкций для их медицинского применения.

В качестве наглядного примера РРКП ТГКС и топических антибиотиков рассмотрим аппликации ТГКС флютиказона пропионата («Кути-

вейт™», 0,05 % крем или 0,005 % мазь) и топического антибиотика мупироцина («Бактробан™», 2 % мазь) при вторично инфицированном (импетигнизация) атопическом дерматите, связанном с колонизацией золотистым стафилококком. Опыт применения РРКП мази мупироцина и мази флютиказона [29] уже имеется, мы же представим краткие их характеристики и порядков аппликаций в комбинированном режиме.

Флютиказона пропионат относится к ТГКС VI поколения и проявляет выраженную противовоспалительную активность (III класс по Европейской классификации). Относительный терапевтический индекс флютиказона пропионата составляет 2, что свидетельствует о высоком соотношении эффективности и вероятности развития побочных эффектов (профиль безопасности). Согласно Европейским рекомендациям по лечению атопического дерматита 2011 года, аппликации флютиказона пропионата 2 раза в неделю в рамках «проактивной» стратегии существенно снижают риск возникновения рецидивов атопического дерматита (уровень доказательности А) [41]. Речь идет об интермиттирующем режиме применения ТГКС в сочетании с эмоллентами, при этом в зависимости от степени выраженности и характера воспалительного процесса могут быть использованы разные формы флютиказона пропионата (более активная — 0,05 % крем или менее активная — 0,005 % мазь) [4, 5, 14, 22, 50].

Мупироцин — это топический антибиотик отдельного класса, получаемый из продуктов ферментации *Pseudomonas fluorescens*. Благодаря уникальной химической структуре мупироцин не имеет перекрестной резистентности с антибиотиками других классов, а его активность в отношении сапрофитных микроорганизмов кожи является минимальной. Мупироцин активен против штаммов *Staphylococcus aureus* (в том числе MRSA) и *Streptococcus pyogenes*, при его аппликации на пораженные участки кожи создается концентрация, в 20 000 раз превышающая минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в отношении штаммов золотистого стафилококка. 2 % мазь мупироцина является водорастворимой топической формой, поскольку ее основа — полиэтиленгликоль (ПЭГ), обладающий неспецифическим противомикробным и осмотически активным (антиэкссудативным) действием, является гидрофильным соединением. Поэтому мазь мупироцина в отличие от традиционных мазей на жировой основе можно наносить на пораженные участки с мокнутием, что особенно актуально в случае импетигнизации (вторичного инфицирования) атопического дерматита [1, 42, 43].

Таблиця 3. Стабілізаційний і інтермиттуючий режими роздельного комбінированного применения флютиказона пропионата и мупиноцина при вторично инфицированном атопическом дерматите

Вид РРКП	Топические средства и порядок их аппликаций
Стабілізаційний (стабілізація рецидива)	«Кутивейт™» (флютиказона пропионат), 0,05 % крем 1 раз в сутки ежедневно (2 недели)*
	«Бактробан™» (мупиноцин), 2 % мазь 2 раза в сутки 5–10 дней (после установления факта импетигнизации)
	Эмолленты — индивидуальный подбор по потребности пациента
Интермиттуючий (проактивный)	«Кутивейт™» (флютиказона пропионат), 0,05 % крем 1 раз в сутки через день (2 недели), затем 2 раза в неделю (до 20 недель). После стихания рецидива «Кутивейт™», 0,05 % крем или 0,005 % мазь наносят в проактивном режиме 1 раз в неделю на участки кожи, которые были поражены ранее или на которых высока вероятность возникновения повторных поражений
	«Бактробан™» (мупиноцин), 2 % мазь 2 раза в день 5–10 дней (после установления факта импетигнизации)
	Эмолленты — индивидуальный подбор по потребности пациента

Примечание. * Если нет мокнутия на пораженных участках кожи. В случае мокнутия следует применять форму ТГКС в виде раствора (лосьона).

В табл. 3 приведены рекомендуемые нами РРКП (стабилизационный и поддерживающий режимы) крема и мази флютиказона пропионата и мази мупиноцина при вторично инфицированном атопическом дерматите.

Таким образом, при разных вариантах вторичного инфицирования пораженных участков кожи пациентов, страдающих атопическим дерматитом, могут быть рекомендованы аппликации топического антибиотика мупиноцина (в виде 2 % мази) на фоне стабилизационного (острый период) или интермиттуюющего (подострый период и клиническая ремиссия) режимов применения флютиказона пропионата в сочетании с эмоллентами. В этом заключается сущность предложенного РРКП ТГКС и антимикробных лекарственных средств.

Выводы

1. Широко применяемые в медицинской практике стран бывшего СССР и популярные среди населения двойные и тройные ФК на основе ТГКС ранних поколений, традиционных топических антибиотиков, антисептиков и антимикотических средств в настоящее время не могут рассматриваться в качестве эффективных, безопасных и комплаентных технологий для контроля вторично инфицированных стероидчувствительных дерматозов (атопического дерматита, контактно-

аллергического дерматита, нумулярной (дискоидной) экземы).

2. Стратегия сочетанного применения указанных топических средств должна быть пересмотрена в сторону аппликаций более современных субстанций в РРКП, а также более свободного и индивидуализированного выбора различных терапевтических модальностей среди ТГКС, топических антибиотиков и других антимикробных лекарственных средств.

3. Учитывая ключевую роль таких микробных патогенов, как *Staphylococcus aureus* (в том числе MRSA) и *Streptococcus pyogenes* во вторичном инфицировании (импетигнизации) пораженных участков кожи при атопическом дерматите, РРКП с применением ТГКС флютиказона пропионата («Кутивейт™», 0,05 % крем и 0,005 % мазь) и топического антибиотика мупиноцина («Бактробан™», 2% мазь) позволяет за короткий период (до 10 дней) устранить микробную колонизацию, а в течение последующих недель стабилизировать воспалительный процесс, тем самым существенно уменьшить выраженность ключевых симптомов заболевания.

4. Перспективы дальнейших исследований заключаются в клинической оценке РРКП ТГКС и различных антимикробных средств для терапии других вторично инфицированных дерматозов.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Публикуется при содействии

ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина».

СТVT/10/UA/11.02.2013/7203

Список літератури

1. Бактробан™. Інструкція для медичного застосування (Затверджена наказом МОЗ України від 08.11.2010 № 961).
2. Дехнич А.В., Никулин А.А., Рябкова Е.Л. и др., исследовательская группа РОСНЕТ. Эпидемиология резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.— Т. 10, № 24.— 2008.— С. 333–344.
3. Компендиум 2012— лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.— К.: МОРИОН, 2012.— С. К—20.
4. Кутівейт™. Інструкція для медичного застосування. (Затверджена наказом МОЗ України від 28.04.2012 № 318).
5. Семенуха К.В., Горбенко О.В. та ін. Практичний погляд на застосування топічних глюкокортикостероїдів для лікування стероїдчутливих дерматозів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметології.— 2010.— № 3 (38).— С. 71–76.
6. Степаненко В.І., Туркевич О.Ю. та ін. Порівняльний аналіз профілю безпечності топічних глюкокортикостероїдів з позицій доказової медицини // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 53–63.
7. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А. группа исследователей проекта СтЭнт. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.— Т. 4, № 2.— 2002.— С. 157–163.
8. Сучасні підходи до застосування препаратів зовнішньої дії, що містять глюкокортикостероїди: методичні рекомендації / Укладачі: Я.Ф. Кутасевич, І.О. Машакова, В.В. Савенкова // Український НДІ дерматології та венерології.— Х., 2000.
9. Albanesi C., Fairchild H.R., Madonna S. et al. IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF-alpha- and IFN-gamma-induced beta-defensin expression through STAT-6, suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1, and SOCS-3 // J. Immunol.— 2007.— Vol. 179.— P. 984–992.
10. Alsterholm M., Flytström I., Bergbrant I.M., Faergemann J. Fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus* in impetigo contagiosa and secondarily infected atopic dermatitis // Acta Derm. Venereol.— 2010.— Vol. 90 (1).— P. 52–57. doi: 10.2340/00015555-0771.
11. Atopic eczema in children. Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years/Quick reference guide/NICE clinical guideline 57 Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; December 2007.
12. Baker B.S. The role of microorganisms in atopic dermatitis // Clin. Exp. Immunol.— 2006.— Vol. 144.— P. 1–9.
13. Bath-Hextall F.J., Birnie A.J., Ravenscroft J.C. et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review // Br. J. Dermatol.— 2010.— Vol. 163.— P. 12–26.
14. Berth-Jones J., Damstra R.J., Golsch S. et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study // BMJ.— 2003.— Vol. 326.— P. 1367.
15. Birnie A.J., Bath-Hextall F.J., Ravenscroft J.C., Williams H.C. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, issue 3. Art. No.: CD003871. DOI: 10.1002/14651858.CD003871.pub2.
16. Brook I. Secondary bacterial infections complicating skin lesions // J. Med. Microbiol.— 2002.— Vol. 51.— P. 808–812.
17. Fattah A.A., El Shiemy S., Faris R. A comparative clinical evaluation of a new topical steroid «Halcinonide» and hydrocortisone in steroid responsive dermatoses // J. of Intern. Medical Res.— 1976.— Vol. 4.— P. 228–231.
18. Frequency of application of topical corticosteroids for atopic eczema/Technology Appraisal Guidance # 81 (NICE, United Kingdom, Issue date: August 2004; Review date: July 2007.
19. Geria A.N., Schwartz R.A. Impetigo update: new challenges in the era of methicillin resistance // Cutis.— 2010.— № 85 (2).— P. 65–70.
20. Gong J.Q., Lin L., Lin T., Hao F., Zeng F.Q., Bi Z.G. et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial // Br. J. Dermatol.— 2006.— Vol. 155.— P. 680–687.
21. Guidelines of care for atopic dermatitis / American Academy of Dermatology // J. Am. Acad. Dermatol.— 2004.— Vol. 50.— P. 391–404.
22. Hanifin J., Gupta A.K., Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients // Br. J. Dermatol.— 2002.— Vol. 147.— P. 528–537.
23. Hayakawa K., Hirahara K., Fukuda T. et al. Risk factors for severe impetiginized atopic dermatitis in Japan and assessment of its microbiological features // Clin. Exp. Dermatol.— 2009.— Vol. 34.— e63–e65.
24. Hill S.E., Yung A., Rademaker M. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance in children with atopic dermatitis: a New Zealand experience // Austral. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 52 (1).— P. 27–31. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00714.x. Epub 2010 Dec. 30.
25. Hjorth N., Schmidt H., Thomsen K. Fusidic acid plus beta-methasone in infected or potentially infected eczema // Pharmacotherapeutica.— 1985.— Vol. 4 (2).— P. 126–131.
26. Hon K.L., Leung A.K., Kong A.Y. et al. Atopic dermatitis complicated by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection // J. Nat. Med. Assoc.— 2008.— Vol. 100.— P. 797–800.
27. Huang J.T., Abrams M., Thlouban B. et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity // Pediatrics.— 2009.— Vol. 123.— e808–e814.
28. Hung S.H., Lin Y.T., Chu C.Y. et al. *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics // Ann. Allergy, Asthma, Immunol.— 2007.— Vol. 98 (1).— P. 51–56.
29. Khobragade K.J. Efficacy and safety of combination ointment «fluticasone propionate 0.005 % plus mupirocin 2.0 %» for the treatment of atopic dermatitis with clinical suspicion of secondary bacterial infection: An open label uncontrolled study // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.— 2005.— Vol. 71.— P. 91–95.
30. Korting H.C., Schöllmann C. Topical fluticasone propionate: intervention and maintenance treatment options of atopic dermatitis based on a high therapeutic index // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2012.— Vol. 26 (2).— P. 133–140.
31. Korting H.C., Zienicke H., Braun-Falco O., Boek K., Milbradt R., Nolting S. et al. Modern topical glucocorticoids and anti-infectives for superinfected atopic eczema: do prednicarbate and didecyltrimethylammoniumchloride form a rational combination? // Infection.— 1994.— Vol. 22 (6).— P. 390–393.
32. Lehman P.A., Franz T.J. Pre-Clinical Dermatology Research, PRACS Institute, Ltd., Fargo, ND Flux; In-Vitro Bioavailability of Topical Glucocorticoid Products; Stand report.— 2007.
33. Leung D.Y. Infection in atopic dermatitis // Curr. Opin. Pediatr.— 2003.— Vol. 15.— P. 399–404.
34. Leyden J.J., Kligman A.M. The case for steroid-antibiotic combinations // Br. J. of Dermatol.— 1977.— Vol. 96.— P. 179–187.
35. Leyden J.J., Marples R.R., Kligman A.M. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis // Br. J. Dermatol.— 1974.— Vol. 90.— P. 525–530.
36. Luger T., Loske K.D., Elsner P. et al. Topical skin therapy with glucocorticoids-therapeutic index // J. Dtsch. Dermatol. Ges.— 2004.— Vol. 2 (7).— P. 629–634.
37. Maple P.A., Hamilton-Miller J.M., Brumfitt W. World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // Lancet.— 1989.— Vol. 11; 1 (8637).— P. 537–540.
38. Nilsson E.J., Henning C.G., Magnusson J., Sundsvall B.S. Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis // J. of the Am. Acad. of Dermatol.— 1992.— Vol. 27.— P. 29–34.

39. PRACTALL Consensus report (Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) // J. Allerg. Clin. Immunol.— 2006.— Vol. 118.— P. 152—169.
40. Ramsay C.A., Savoie J.M., Gilbert M., Gidon M., Kidson P. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate // J. of the Eur. Acad. of Dermatol. and Venereol.— 1996.— Vol. 7 (suppl. 1).— S15—S22.
41. Ring J., Alomar A., Bieber T., Deleuran M. et al. Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis)/UD/JR, 26.04.2011 // Title screen: http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/Guidelines_Treatment_Atopic_Eczema.pdf.
42. Rist T., Parish L.C., Capin L.R. et al. A comparison of the efficacy and safety of mupirocin cream and cephalixin in the treatment of secondarily infected eczema // Clin. and Exp. Dermatol.— 2002.— Vol. 27.— P. 14—20.
43. Saple D.G., Desai A. Clinical Evaluation of Ointment Containing Mupirocin and Betamethasone in Infected Dermatoses // Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol.— 2000.— Vol. 66.— P. 196—199.
44. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system // J. of Allerg. Clin. Immunol.— 2009.— Vol. 124 (3 suppl. 2).— R13—R18.
45. Schuttelaar M.-L.A., Coenraads P.-J. A randomised, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide (class II corticosteroid) in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2008.— Vol. 22 (9).— P. 1076—1082.
46. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections // CID.— 2005.— Vol. 41 (15).— P. 1373.
47. Suh L., Coffin S., Leckerman K.H. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis // Pediatr. Dermatol.— 2008.— Vol. 25.— P. 528—534.
48. Tan H.H. Topical antibiotic treatment for uncomplicated SSSIs. Presentation at the Stiefel sponsored section «Overcoming... Resistance: aspects of topical acne and anti-infective therapies; 27 May 2011, Seoul; 22nd World Congress of Dermatology.
49. Travers J.B., Kozman A., Yao Y. et al. Treatment outcomes of secondarily impetiginized pediatric atopic dermatitis lesions and the role of oral antibiotics // Pediatr. Dermatol.— 2012.— Vol. 29 (3).— P. 289—296.
50. Van der Meer J.B., Glazenburg E.J., Mulder P.G. et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 140.— P. 1114—1121.
51. Wachs G.N., Maibach H.I. Co-operative double-blind trial of an antibiotic/corticosteroid combination in impetiginized atopic dermatitis // Br. J. of Dermatol.— 1976.— Vol. 95.— P. 323—328.

О.В. Горбенко, Ю.В. Андрашко

Оцінка технологій роздільного комбінованого застосування топічних глюкокортикостероїдів і топічних протимікробних засобів для терапії вторинно інфікованих стероїдчутливих дерматозів

В огляді оцінено поєднане застосування топічних глюкокортикостероїдів та топічних протимікробних засобів — антибіотиків, антисептиків та антимікотичних засобів у вигляді фіксованих комбінацій та режимів роздільного комбінованого застосування для лікування вторинно інфікованих дерматозів — атопічного дерматиту, контактано-алергійного дерматиту та нумулярної екземи. Поширена практика застосування фіксованих комбінацій, до складу яких входять топічні глюкокортикостероїди із незадовільним профілем безпеки і топічні антибіотики з високим рівнем резистентності *Staphylococcus aureus* та інших мікробних патогенів, не може наразі розглядатися як ефективна, безпечна та комплаєнтна медична технологія. Як альтернативу запропоновано режими роздільного комбінованого застосування сучасних субстанцій (на прикладі топічних форм флутиказону пропіонату та мазі мупіроцину).

A.V. Gorbenko, Yu.V. Andrashko

Technology assessment of separated combined use of topical corticosteroids and topical antimicrobials for treatment of secondarily infected steroid-sensitive dermatoses

The review evaluated the combined use of topical corticosteroids and topical antimicrobial drugs — antibiotics, antiseptics and antimycotic products in the form of fixed combinations and modes of separated combined use for the treatment of secondarily infected dermatoses — atopic dermatitis, allergic contact dermatitis and nummular eczema. The widespread practice of fixed combinations, which include topical corticosteroids with unsatisfactory safety profile and topical antibiotics with high resistance to *Staphylococcus aureus* and other microbial pathogens can not currently be seen as effective, safe and compliant medical technology. The regimens of separated combined use of the modern substances have been alternatively proposed (for example, topical forms of fluticasone propionate and mupirocin ointment).





Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова,
И.А. Олейник

ГУ «Институт дерматологии и венерологии
НАМН Украины», Харьков

Место системных ретиноидов в лечении розацеа

Ключевые слова

Розацеа, лечение, изотретиноин, LIDOSE, «Акнетин».

Розацеа — хроническое рецидивирующее заболевание сальных желез и волосяных фолликулов кожи в сочетании с повышенной чувствительностью капилляров дермы к различным триггерным факторам. Это часто рецидивирующее заболевание, имеющее полиэтиологическую природу и характеризующееся стадийным течением. Розацеа составляет около 5 % всех кожных заболеваний. Следует отметить, что заболевание в большинстве случаев развивается после 30 лет, чаще всего в 40–50 лет. Женщин болеет намного больше, однако следует отметить, что у мужчин чаще наблюдается инфильтративно-продуктивная форма заболевания [6–8].

Возникновение розацеа объясняют дисфункцией эндокринной системы, патологией пищеварительного канала [1, 2, 5].

Патофизиологические процессы при розацеа связаны с лабильностью сосудов [3], что подтверждается клиническими (приливы, вспышки гиперемии, телеангиэктазии, ассоциированные с мигренью) и гистологическими (расширение капилляров дермы в 85–100 % случаев и лимфатических сосудов) исследованиями.

Существует биохимическая теория, согласно которой этот процесс является результатом дисфункции кателицидина (антимикробного пептида кожи), приводящей к иммунозависимому хроническому воспалению кожи [10].

Обсуждается вопрос о роли клещей *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* в патогенезе розацеа [2, 7].

Сложный патогенетичный механизм этого заболевания, а также разнообразие клинических форм объясняют отсутствие на сегодняшний день единой классификации розацеа.

Наиболее распространенной является следующая клиническая классификация, включающая типичные формы заболевания:

1. Эритематозная. Основным признаком начальных проявлений является гиперемия, в ряде случаев в виде вспышек (приливов).
2. Сосудистая. Результат более позднего появления телеангиэктазий и отека (рис. 1).
3. Папуло-пустулезная форма. На фоне воспалительной эритемы появляются папулы, асептические фолликулярные и нефолликулярные пустулы (рис. 2–5).
4. Гипертрофическая форма (ринофима, «слоновость лица») (рис. 6).

Американская классификация:

1. Сосудистая стадия (эритема + эритематозно-телеангиэктатическая стадия).
2. Папуло-пустулезная стадия.
3. Гипертрофическая стадия.
4. Розацеа глаз.

Поражение глаз при розацеа характеризуется блефаритом, конъюнктивитом, сухостью слизистой оболочки, а также развитием осложнений в виде эписклерита, изъязвлением роговицы, пунктиформной кератопатией.

Описывают также специальные формы (отечная, фульминантная, индуцированная лекарственными препаратами, гранулематозная) [10].

В лечении розовых угрей должны быть три обязательных компонента: образование, которое позволяет сформировать правильное представление о заболевании, в частности о необходимости максимально исключить возможные триггерные факторы (инсоляция, алкоголь, горячее питье, специи, топические стероиды); уход за ко-

жей лица, который является терапией первого ряда и прежде всего направлен на исключение возможного ее раздражения, а также защиту [9].

Основные подходы к лечению:

- элиминация возможных провоцирующих факторов;
- щадящая очистка и гидратация кожи;
- наружная терапия кожи, включающая топические формы метронидазола, азелаиновой кислоты, перметрина, клиндамицина, эритромицина, ингибиторы кальциневрина и др.;
- системная терапия:
 - антибиотики тетрациклинового ряда (в последнее время предпочтительным является продолжительное лечение низкими дозами);
 - изотретиноин:
 - в классических дозах как при акне;
 - длительное время в маленьких дозах;
 - метронидазол.

При этом системные ретиноиды рекомендуются даже при атипичной отечной форме заболевания [10].

Следует отметить, что степень выраженности побочных эффектов при приеме изотретиноина имеет дозозависимый характер; препарат относится к плохо растворимым соединениям, что определяет его низкую биодоступность. Усвояемость во время еды — до 40 %, натощак — 25 %. При этом метаболизм изотретиноина крайне вариабелен, что определяет необходимость индивидуального подбора дозы для каждого пациента [4].

Все это требовало создания новой лекарственной формы, которая увеличивала бы биодоступность, уменьшала изменчивость метаболизма, снижала вероятность развития побочных эффектов.

Новые возможности в терапии акне открыла инновационная технология LIDOSE (SMB Technology SA, Бельгия). Капсула препарата изотретиноина представляет собой суспензию. Подобно другим суспензиям эта лекарственная форма содержит растворенную и нерастворенную фракции. Технология LIDOSE позволила увеличить количество растворенной фракции изотретиноина в капсуле на 13,5 % [4].

Биодоступность новой лекарственной формы изотретиноина (LIDOSE) увеличилась на 20 %. Поэтому капсулы изотретиноина LIDOSE 8 мг и 16 мг эквивалентны 10 мг и 20 мг обычного изотретиноина. Это позволяет сократить курсовую и суточную дозы изотретиноина с сохранением эффективности терапии [4].

Данные исследований также свидетельствуют о меньшей зависимости биодоступности изотретиноина LIDOSE от приема пищи. Биодоступность изотретиноина LIDOSE при приеме

препарата без пищи выше практически в два раза по сравнению с обычной формой изотретиноина. Это значительно повышает комплаентность, когда курс лечения длится несколько месяцев, что тоже может увеличивать вероятность нарушения пациентом режима приема препарата. Меньшая зависимость усвояемости изотретиноина LIDOSE от приема пищи дает большую уверенность в успешном результате лечения.

Технология LIDOSE также позволила уменьшить количество изотретиноина, который не абсорбируется, но присутствует в пищеварительном канале. Это в свою очередь снижает вероятность развития побочных эффектов со стороны органов пищеварения [4].

Результаты перекрестного открытого рандомизированного исследования SMB-ISO-SSO13 (Франция, 2002) показали достоверное уменьшение изменчивости метаболизма изотретиноина в форме LIDOSE по всем основным исследуемым фармакологическим показателям. Снижение вариабельности метаболизма изотретиноина обеспечивает достижение прогнозируемости эффекта терапии у конкретного пациента.

Цель исследования — изучить терапевтическую эффективность «Акнетина» у пациентов с розацеа.

Как и при вульгарных акне, учитывая возможность развития побочных эффектов, всем больным разъясняли пути минимизации их возникновения, особое внимание уделяли профилактике тератогенного эффекта. Женщинам детородного возраста разъясняли необходимость предотвращения беременности за две недели до назначения препарата, на протяжении всего курса лечения и в течение двух месяцев после его окончания, на что больные давали письменное согласие.

Пациентов ставили в известность о необходимости проведения биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, триглицериды, холестерин), его повторения через месяц лечения и в последующем каждые три месяца. Также предупреждали, что на период лечения «Акнетином» следует отказаться от ношения контактных линз, меньше работать за компьютером, при выраженной сухости глаз использовать жидкость типа «искусственная слеза». Кроме того, больных информировали о возможности кратковременного обострения заболевания на второй неделе терапии с последующим регрессом симптоматики. Объясняли, что рекомендованная доза «Акнетина» принимается однократно или дважды в сутки вместе с пищей для более эффективного усвоения препарата при исключении алкоголя, ограничении продуктов, богатых витамином А (или провитамином), та-



Рис. 1. Больная Г., 49 лет, эритематозная форма



Рис. 2. Больная В., 38 лет, папуло-пустулезная форма



Рис. 3. Больной С., 43 года, папуло-пустулезная форма



Рис. 4. Больной К., 34 года, папуло-пустулезная форма



Рис. 5. Больная Д., 34 года, папуло-пустулезная форма



Рис. 6. Больной Г., 69 лет, ринофима

ких как морковь, печень, яйца. Пациенты не должны были излишне употреблять жирные продукты, применять поливитамины и пищевые добавки, подвергаться инсоляции и УФ-терапии (при необходимости следовало использовать солнцезащитный крем с высоким значением защитного фактора). Больных предупреждали о том, что в



Рис. 7. Больная Г., 38 лет, до (а) и после лечения (б)

период лечения и в течение 30 дней после окончания терапии они не могут являться донорами. В связи с возможностью ухудшения ночного зрения пациенту не следовало водить транспортные средства и выполнять опасные работы в темное время суток. Необходимо также напомнить, что противопоказано сочетание изотретиноина с антибиотиками тетрациклинового ряда из-за опасности развития внутричерепной гипертензии.

Всем больным проводили комплексное обследование, включающее клинический анализ крови, мочи, биохимические исследования крови (содержание глюкозы, общего билирубина, АСТ, АЛТ, триглицеридов, бета-липопротеидов, мочевины, мочевой кислоты), определение уровня половых гормонов, тест на беременность перед началом лечения, ежемесячно в процессе приема препарата и спустя 5 недель после окончания терапии. При необходимости пациентов консультировали специалисты смежных специальностей.

Под наблюдением находились 19 пациентов с розацеа в возрасте от 36 до 57 лет. Из них у 15 установлена папуло-пустулезная форма, у 4 — инфильтративная. Мужчин в исследовании было 6, женщин — 13. По длительности заболевания больные распределились следующим образом: от 3 до 5 лет — 8, от 5 до 10 лет — 6, более 10 лет — 5. В результате обследования были выявлены сопутствующие заболевания: сахарный диабет II типа — у 2 пациентов, заболевания пищеварительного канала — у 18, гипертоническая болезнь — у 11, варикозный симптомокомплекс — у

2, а также у 11 больных был обнаружен клещ *Demodex folliculorum*.

Клинически папуло-пустулезная форма розацеа характеризовалась поражением кожи лица, особенно щек, у 2 пациентов в патологический процесс были вовлечены лицо, грудь, шея. На фоне застойной эритемы различной интенсивности отмечались инфильтрация, телеангиэктазии (у 9 пациентов выраженные), множество папуло-пустулезных элементов округлых очертаний, полусферической формы, со слабо контурированными границами. У 8 пациентов в области подбородка, лба и особенно щек образовались выраженные сливные папуло-пустулезные элементы.

При инфильтративной форме на застойно-гиперемизированном отечном фоне определялись воспалительные узлы, инфильтраты. Обращало на себя внимание обилие стойко расширенных сосудов. У 3 пациенток процесс локализовался преимущественно в области щек и лба, у мужчины — в области лба и носа.

Всем больным в комплексной терапии назначали препарат «Акнетин». Для каждого пациента на курс лечения индивидуально была подобрана доза препарата. Суточная доза составляла 0,3—0,5 мг/кг, которую снижали после 2—4 месяцев с последующим переходом на поддерживающую терапию.

Длительность терапии при розацеа составляла: у 8 пациентов — 2 месяца, у 6 — 4 месяца, у 5 — непрерывный прием «Акнетина» в течение 4 месяцев с дальнейшим снижением дозы препа-

рата, кратності його приєму і переходом на підтримуючу дозу 8 мг 1 раз в тиждень.

Комплексна терапія з призначенням «Акнетина» уже в кінці першого місяця приводила до значительного розрешення папуло-пустулезних елементів, зменшенню гіперемії, інфільтрації. На другому місяці лікування нові запальні елементи висипу не з'являлись, практично розрешилась інфільтрація, помірна гіперемія, телеангіектазії зберігались лише в 6 випадках, а до кінця другого місяця терапії у 8 пацієнтів наставила повна клінічна ремісія (рис. 7). В подальшому вони отримували лише підтримуючу зовнішню терапію.

У 5 пацієнтів з розацеа тривалість терапії склала 1 рік. В зв'язі з тим, що давність захворювання перевищала 10 років і хворі довго застосовували зовнішні кортикостероїдні пре-

параты, традиційна терапія практично не приводила до досягнення клінічної ремісії. Після 4 місяців неперервного приєму «Акнетина» ці пацієнти знаходились на підтримуючій терапії, що вперше дозволило досягти стійкої клінічної ремісії.

Висновки

Таким чином, проведене дослідження свідчить про те, що ізотретиноїн є ефективним препаратом для лікування розацеа, особливо папуло-пустулезної форми.

Інноваційна форма LIDOSE («Акнетин») має ряд переваг: дозволяє знизити однократну і курсову дозу ізотретиноїну на 20%; підвищує біодоступність препарату; його засвоюваність менше залежить від прийому їжі; менша варіабельність метаболізму дозволяє досягти прогнозованого ефекту.

Список літератури

1. Абрамович Л.С. Розацеазна хвороба: стан гепатобіліарної системи та її роль в етіології й патогенезі, принципи лікування // Практична медицина.— 2003.— Т. 2, № 2.— С. 88–96.
2. Адашкевич В.П. Акне: вульгарні і розові.— М.: Медическа книга; Н.-Новгород: Изд-во НГМА, 2005.— 293 с.
3. Возіанова С.В. Розацеа: патогенез, лікування та перспективи нових досліджень // Акт. пробл. трансп. медицини.— 2008.— № 2 (12).— С. 127–132.
4. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григор'єва А.А., Платонов В.В. Прогресивні технології ведення хворих з угревої болізню і постакне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 99–104.
5. Калюжна Л.Д. Хвороби похідних шкіри.— К.: Грамота, 2008.— С. 31–39.
6. Калюжна Л.Д., Бардова К.О. Можливість застосування препаратів метронідазолу в лікуванні розацеа та

- періорального дерматиту, поєднаних з демодекозом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 4 (47).— С. 42–46.
7. Коган Б.Г. Сучасні підходи в комплексному лікуванні пацієнтів з демодекозом і розовими угрями // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 4 (39).— С. 55–62.
8. Проценко Т.В., Андрійчук В.Б. Ефективність аерокріотерапії у комплексному лікуванні хворих із ранніми, пізніми та розовими акне // Дерматол. та венерол.— 2012.— № 1 (55).— С. 79–84.
9. Elewski B.E., Draelos Z., Dreno B. et al. Rosacea— global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2011.— Vol. 25.— P. 188–200.
10. Van Zuuren E.J., Kramer S.F., Carter B.R. et al. Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review // Brit. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 165.— P. 760–781.

Я.Ф. Кутасевич, І.А. Маштакова, І.А. Олійник

Місце системних ретиноїдів у лікуванні розацеа

У статті розглядаються питання патогенетичної терапії рожевих вугрів, що включає системні синтетичні ретиноїди. Наведено схеми лікування при різних формах розацеа.

Ya.F. Kutasevich, I.A. Mashtakova, I.A. Oleinik

Place of systemic retinoids in treatment of rosacea

The problems of pathogenetic therapy of rosacea, including systemic synthetic retinoids are raised. Schedules of rosacea treatment are presented. □



Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Чорновол
Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Опыт проактивной терапии больных атопическим дерматитом

Ключевые слова

Атопический дерматит, проактивная терапия, ингибиторы кальциневрина.

Атопический дерматит (АД) до настоящего времени остается одним из наиболее распространенных аллергических дерматозов у детей, и с каждым годом увеличивается количество больных взрослого возраста [2, 5]. Многолетнее хроническое рецидивирующее течение дерматоза, разнообразие и многочисленность провоцирующих факторов в различные возрастные периоды рождает пессимизм у пациентов и некоторых врачей в отношении возможности эффективной терапии. Нерациональное ведение больных, особенно с дебюта АД, отсутствие преемственности специалистов разного профиля, оказывающих медицинские услуги таким больным (педиатров, аллергологов, дерматологов, семейных врачей), приводит к развитию тяжелых инвалидизирующих форм заболевания и/или «атопического марша» (аллергический ринит, бронхиальная астма) [5].

Наружной терапии и уходу за кожей придают большое значение на всех этапах ведения больных АД [3, 4]. Топические кортикостероиды занимают лидирующее место в наружной терапии дерматоза, однако длительное их применение чревато осложнениями, а хроническое течение иммунозависимого воспаления кожи требует в некоторых случаях пролонгированного базового топического лечения [1, 6]. В связи с этим особый интерес представляет проактивная терапия АД, заключающаяся в длительном интермиттирующем применении топического препарата группы ингибиторов кальциневрина — такролимуса [7]. Обоснованием проактивной терапии АД являются, с одной стороны, особенности патогенеза дерматоза (генетически обусловленное

нарушение барьерной функции кожи, субклиническое воспаление в видимо неизменной коже, повышенная реактивность клеток Лангерганса и экспрессия на их поверхности IgE-чувствительных рецепторов, реагирующих даже на субпороговые раздражители), а с другой — механизмом действия такролимуса, блокирующего экспрессию IgE-чувствительных рецепторов на поверхности клеток Лангерганса, подавляющего образование провоспалительных цитокинов. Это позволяет предупреждать развитие и контролировать течение иммунозависимого воспаления в атопической коже [7].

Цель работы — оценить переносимость и эффективность проактивной терапии у больных АД разного возраста со среднетяжелым течением дерматоза.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 52 больных АД среднетяжелого течения в возрасте от 3 лет до 21 года, в том числе 28 мужчин и 24 женщины. Эффективность лечения оценивали в двух группах сравнения: первая (основная) — 32 больных, которые получали вначале традиционную, а затем — проактивную терапию, включавшую длительное наружное применение топического препарата такролимус — мази «Протопик®» 0,1 % (взрослые) или 0,03 % (дети) в поддерживающем режиме (2 раза в неделю). Вторая (группа сравнения) — 20 больных, которым была назначена только традиционная терапия. Разработанный протокол проведения исследования предусматривал верификацию диагноза, оценку степени выраженности симптомов и тяжести течения

АД, обстеження з метою виявлення і, при необхідності, лікування соматическої фонові патології, призначення терапії і моніторинг її ефективності, інформоване згоду і навчання пацієнта (табл. 1).

Критерії включення в дослідження:

- АД середньтяжкого течения (SCORAD від 20 до 40) в стадії обострення;
- вік від 3 до 45 років;
- інформоване згоду хворих або їх батьків на участь в дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- АД з індексом SCORAD до 20 або вище 40;
- тяжка соматическа патологія (хвороби печінки, нирок, серця, легень, аутоімунні захворювання);
- системні або шкірні інфекційні захворювання;
- застосування в період останніх 4 тижнів топических інгібіторів кальциневрину;
- небажання пацієнта/батьків співпрацювати.

Дизайн роботи: всім пацієнтам до початку і в процесі лікування, а далі через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців проводили дерматологічний огляд з визначенням стану шкіри, ступеня вираженості симптомів хвороби за системою SCORAD.

Лікування хворих передбачало два етапи. Перший етап — активна терапія обострення АД, проводили всім 52 хворим однаково. Наружна терапія включала призначення базового лікувального догляду за шкірою, в залежності від ступеня вираженості сухості шкіри застосовували «Локобейз® Липокрем» або «Локобейз® Ріпеа». На осередки мікробного запалення призначали «Пимафукорт®» крем 2 рази в день в період 7–10–14 днів, потім при збереженні запальної інфільтрації або ліхенізації, а також на початку при відсутності мікробного компонента — гідрокортизона-17 бутірат («Локоид®») в лікувальному вигляді, адекватної морфології сипи: крем (при гострому запальному процесі), липокрем або мазь (при ліхенізації, запальної інфільтрації), крем (на висипання в складках, волосистої частини голови або при екссудативному запаленні). Після регресу островоспалительних проявів на місця «фіксованих» висипань (запальної інфільтрації і ліхенізації) застосовували топический інгібітор кальциневрину — такролімус — мазь «Протопік®» 0,03 % (дітям) і 0,1 % (дорослим) 1 раз в день ввечері в період 2–4 тижнів, до повного регресу запальних проявів. Системна терапія включала антигістамінні препарати другого або третього покоління і стабілізатори мембран тучних клітин

Таблиця 1. **Послідовність лікувально-діагностических заходів**

Показатель	Візити						
	до лікування	14 днів	1 міс	3 міс	6 міс	12 міс	18 міс
Верифікація діагнозу	+						
Оцінка симптомів (SCORAD) і тяжкості течения	+	+	+	+	+	+	+
Обстеження	+						
Критерії включення	+						
Критерії виключення	+						
Призначення лікування	+						
Моніторинг ефективності лікування		+	+	+	+	+	+
Проактивна терапія			+	+	+		
Аналіз щоденника пацієнта		+	+	+	+	+	+

Таблиця 2. **Розподіл хворих атопіческим дерматитом в групах порівняння за віком**

Вік, роки	Основна група	Група порівняння	Всього абс. (%)
Від 3 до 7	8	6	14 (26,9)
Від 7 до 18	14	6	20 (38,5)
Старше 18	10	8	18 (34,6)
Всього	32	20	52 (100)

(левоцитеризин, кетотифен, дезлоратадин), сорбенти, пребіотики, гепатопротектори.

Другий етап лікування — проактивна терапія, проводили тільки хворим основної групи. На місця «фіксованих» висипань вони продовжували використовувати в підтримуючому режимі мазь «Протопік®» 0,03 % (дітям) і 0,1 % (дорослим): 1 раз в день ввечері 2 рази в тижні 3–6 місяців.

Ефективність терапії оцінювали за динамікою регресу симптомів хвороби, тривалості ремісії і кількості рецидивів в період 18 місяців спостереження.

Статистическа обробка результатів проведена за стандартною методикою на персональному комп'ютері.

Результати і обговорення

В дослідженні декілька разів більше було хворих АД в віковій групі від 7 до 18 років — 20 (38,5 %) хворих (табл. 2).

В дослідженні були включені хворі тільки з середньтяжким теченням АД, з індексом

Таблиця 3. **Распределение больных в возрастных группах в зависимости от тяжести течения атопического дерматита**

Возраст, годы	Основная группа (количество больных/ индекс SCORAD)	Группа сравнения (количество больных/ индекс SCORAD)	Всего (количество больных/ индекс SCORAD)
От 3 до 7	8/29,2 ± 1,15	6/28,9 ± 2,1	14/29,1 ± 1,95
С 7 до 18	14/38,8 ± 1,45	6/37,4 ± 1,91	20/38,1 ± 1,21
С 18 и старше	10/39,6 ± 1,25	8/38,4 ± 1,5	18/39,1 ± 1,35
Всего (количество больных/ индекс SCORAD)	32/35,9 ± 1,35	20/34,9 ± 1,6	52/35,4 ± 1,5

Таблиця 4. **Продолжительность ремиссии в группах сравнения**

Продолжительность ремиссии	Основная группа (n = 32), абс. (%)	Группа сравнения (n = 20), абс. (%)
3 месяца	1 (3,1)	8 (40,0)
6 месяцев	12 (37,7)	9 (45,0)
12 месяцев	11 (34,4)	3 (15,0)
18 месяцев	8 (15)	—

Таблиця 5. **Продолжительность ремиссии в различных возрастных группах при проведении проактивной терапии такролимусом**

Продолжительность ремиссии	Возраст, годы		
	3–7 (n = 8)	7–18 (n = 14)	Старше 18 лет (n = 10)
3 месяца (n = 1)	—	—	1
6 месяцев (n = 12)	1	8	3
12 месяцев (n = 11)	1	5	5
18 месяцев (n = 8)	6	1	1

SCORAD от 26,6 до 39,8 балла (в среднем (35,4 ± 1,5) балла), который был наиболее выраженным в возрастной группе 18 лет и старше (в среднем (39,1 ± 1,35) балла) (табл. 3). Обе группы были репрезентативны по этому показателю.

Переносимость топического ингибитора кальциневрина — «Протопика®» — у всех пациентов была удовлетворительной. Аллергические или какие-либо другие реакции, требующие отмены препарата, не наблюдались ни у одного из 52 пациентов. 4 больных отмечали незначительный дискомфорт в виде легкого пощипывания, жжения в течение первых 3–5 дней применения «Протопика®». Эти ощущения проходили спонтанно и не требовали коррекции терапии или отмены препарата. В то же время почти все пациенты при длитель-

ном применении отмечали дополнительные смягчающие эффекты лекарственной формы «Протопика®», что приводило к уменьшению потребности использования смягчающих средств.

Оценка ближайших результатов лечения не выявила принципиальных различий в группах сравнения. Так, терапевтический эффект установлен уже в конце первой недели у всех больных в обеих группах. Индекс SCORAD после лечения уменьшился на 80–100 % у 43 (82,7 %) больных: у 27 (84,4 %) — из основной группы, у 16 (80 %) — из группы сравнения. На 50–79 % индекс SCORAD уменьшился у 3 (9,4 %) пациентов основной группы и у 3 (15 %) — в группе сравнения. Менее 50 % индекс SCORAD составлял в 2 (6,2 %) случаях основной группы и в 1 (5 %) — в группе сравнения.

Клиническая ремиссия через 2 недели достигнута у 14 (43,8 %) больных основной группы и у 12 (60 %) — в группе сравнения, через 4 нед — у 30 (93,8 %) и 19 (95 %) пациентов соответственно. Анализ ближайших результатов лечения в группах не выявил существенных отличий в его эффективности через месяц. Более показательными были отдаленные результаты.

Наиболее отчетливо эффективность проактивной терапии такролимусом наблюдалась при последующем ведении пациентов в течение 18 мес. Стойкая клиническая ремиссия в течение 1,5 лет наблюдения отмечена у 8 (25 %) больных основной группы и ни у одного из 20 больных группы сравнения. Клиническая ремиссия в течение года сохранялась у 11 (34,4 %) пациентов основной группы и лишь у 3 (15 %) — в группе сравнения. Шестимесячная ремиссия отмечена в 12 (37,7 %) случаях в основной группе и в 9 (45 %) — в группе сравнения. Кратковременная ремиссия, в течение 3 мес, достигнута у 8 (40 %) больных группы сравнения и лишь у 1 (3,1 %) — в основной группе (табл. 4).

Особый интерес представляет анализ эффективности проактивной терапии в различных возрастных группах больных АД (табл. 5, 6).

Таблиця 6. **Продолжительность ремиссии в разных возрастных группах при проведении традиционной терапии**

Продолжительность ремиссии	Возраст, годы		
	3–7 (n = 6)	7–18 (n = 6)	Старше 18 лет (n = 8)
3 месяца (n = 8)	3	2	3
6 месяцев (n = 9)	1	4	4
12 месяцев (n = 3)	2	—	1
18 месяцев (n = 0)	—	—	—

Так, 6 из 8 больных АД со стойкой клинической ремиссией в процессе проактивной терапии такролимусом были из возрастной группы 3–7 лет и лишь по 1 больному относились к старшим возрастным группам. Вероятно, раннее начало проактивной терапии в сочетании с обучающими программами (коррекция рациона питания, отслеживание и исключение триггерных факторов) позволяют изменить течение АД и мотивировать пациентов и/или их родителей к выполнению рекомендаций врача. Обострения АД, которые наблюдали у 24 (75 %) пациентов этой группы, наиболее часто были связаны с погрешностями в питании — у 8 (33,3 %), ОРВИ на фоне хронической респираторной инфекции — у 11 (45,8 %), стрессами — у 9 (37,5 %). Степень выраженности воспалительной реакции кожи во всех этих случаях была во много раз меньше, чем при предшествующем течении дерматоза. Индекс SCORAD во всех наблюдениях не превышал 10 и в среднем составил $(9,6 \pm 0,8)$ балла.

При рецидиве дерматоза больным назначали короткий курсом топические кортикостероиды (комбинированный — при инфицировании, или монокомпонентный — при отсутствии микробного компонента), после снятия острого воспаления возвращались к применению «Протопика®».

Анализ результатов традиционного подхода к ведению больных АД показал, что у 17 (85 %) больных обострения сохранялись в течение 6 месяцев. Наиболее часто они были связаны: с ОРВИ на фоне хронической респираторной инфекции — у 9 (52,9 %), с погрешностями в питании — у 6 (35,3 %), со стрессом — у 4 (23,5 %). При этом

степень выраженности воспалительной реакции в большинстве случаев была такой же, как и при предшествующих обострениях, индекс SCORAD варьировал от 22,4 до 36,2 балла и в среднем составил $(30,1 \pm 1,2)$ балла.

Таким образом, применение проактивной терапии «Протопиком®» показало хорошую переносимость и высокую эффективность у больных АД во всех возрастных группах, особенно в случаях ее начала в раннем возрасте. Уникальный механизм действия такролимуса, блокирующего активацию Т-лимфоцитов и продукцию ими провоспалительных цитокинов, являющихся сигнальными молекулами воспаления [7], независимо от того, какой триггер действует — экзогенный или эндогенный, позволяет предупреждать развитие иммунозависимого воспаления в данном участке кожи и/или уменьшать степень его выраженности. Именно с этим связана возможность изменения течения дерматоза. В то же время многофакторность обострений АД в разные возрастные периоды обуславливает необходимость выявления и элиминации всех возможных триггерных факторов воздействия на барьерные ткани (кожа, слизистые оболочки) при каждом обострении дерматоза, а также активного внедрения обучающих программ для пациентов с целью мотивирования их к изменению образа жизни. В этом случае результатом будет возможность «перерасти» болезнь и достичь стойкой ремиссии на годы и десятилетия.

Выводы

Применение топических ингибиторов кальциневрина — такролимуса — при атопическом дерматите эффективно и хорошо переносится больными.

Проактивная терапия — длительное применение такролимуса («Протопик®») в режиме 2 раза в неделю способствует достижению и сохранению стойкой и длительной клинической ремиссии (более 12 мес) у 49,4 % больных со среднетяжелым течением АД в сравнении с традиционным лечением — лишь у 15 % больных.

Проактивная терапия такролимусом может быть вариантом длительной монотерапии атопического дерматита, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением дерматоза.

Список литературы

1. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии.— М.: Издательский дом ГЭО-ТАРД-МЕД, 2011.— 1242 с.
2. Калюжная Л.Д. Современная концепция повседневной терапии атопического дерматита // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 3.— С. 56–60.
3. Проценко Т.В. Дифференцированный подход к выбору средств наружной кортикостероидной терапии // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 2.— С. 31–34.
4. Смирнова Г.И. Современные технологии местного лечения атопического дерматита // Иммунопатол., аллергол., инфектол.— 2003.— № 3.— С. 75–82.
5. Akdis C., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adult // J. Allerg. Clin. Immunol.— 2007.— N 118.— P. 152–159.
6. Eichenfield L., Charles N., Ellis M. et al. Evaluation of Adrenal suppression of a lipid enhanced, topical emollient cream formulation of hydrocortisone butyrate 0.1 % in treating children with atopic dermatitis // Pediatric Dermatology.— 2007.— N 24.— P. 81–84.
7. Thaci D., Reitamo S., Gonzalez Ensenat M.A. et al. Proactive disease management with 0,03 % tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study // Br. J. Dermatol.— 2008.— N 159.— P. 1348–1356.

Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Черново

Досвід проактивної терапії хворих на атопічний дерматит

Представлено досвід і доведено ефективність проактивної терапії із застосуванням інгібітора кальциневрину — такролімусу — в комплексному лікуванні дітей та дорослих, хворих на атопічний дерматит.

T.V. Protsenko, O.A. Protsenko, A.S. Chornovol

Experience of proactive therapy for patients with atopic dermatitis

The article presents the experience and proves the effectiveness of proactive therapy with calcineurin inhibitor — tacrolimus — in complex treatment of children and adults with atopic dermatitis. □



Т.О. Литинська

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот у клінічній дерматології

Ключові слова

Хронічні дерматози, поліненасичені жирні кислоти, холестерин.

Досягнення медицини останніх років тісно пов'язані з появою принципово нових та виявленням раніше невідомих властивостей у добре відомих і тривалий час застосовуваних медичних препаратів з подальшим упровадженням у практику ефективних та безпечних методів лікування. Це повною мірою стосується препаратів, що містять омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), які було відкрито в 1923 році. Однак усвідомлення їхньої винятково важливої ролі в підтриманні нормального стану здоров'я людини та впливу на перебіг значної частини хронічних запальних і автоімунних захворювань прийшло лише наприкінці минулого століття [12]. Підставою для вивчення ролі омега-3 ПНЖК у патогенезі захворювань стали результати досліджень про те, що в жителів Гренландії реєструється надзвичайно низький рівень серцево-судинних захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, що корелює з низькими значеннями всіх атерогенних компонентів у сироватці крові (холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів) [13, 15, 19]. Подальші дослідження виявили, що в мешканців цього регіону реєструється також низький рівень онкологічних захворювань та хвороб з автоімунним механізмом розвитку, майже не зустрічаються псоріаз, системний червоний вовчак, бронхіальна астма, ревматоїдний артрит, цукровий діабет I типу, розсіяний склероз [12, 13, 20].

Н.О. Bang та J. Dyerberg (1975) припустили, що високий вміст у щоденному раціоні жителів Гренландії тваринних жирів за дуже низького вмісту рослинної їжі та низький рівень захворюваності можуть бути пов'язані зі значним споживанням

морської жирної холодноводної риби (лосось, тунець, скумбрія) і м'яса морських ссавців (тюлень, кит) [10, 16]. Цей ефект дістав пояснення завдяки відкриттю антиатерогенної ролі омега-3 ПНЖК. Ними багатий планктон, яким харчується риба, а вона є кормом морських тварин — головного продукту харчування ескімосів [5, 6]. Експериментальні та клінічні дослідження виявили в ескімосів вищий рівень омега-3 ПНЖК та нижчий — омега-6 ПНЖК порівняно з представниками інших популяцій. Потрібно також додати, що різниця у співвідношенні цих кислот у жителів Гренландії є не лише наслідком дієти, а й генетично зумовлена [12, 16].

Для точнішого уявлення про механізм дії омега-3 ПНЖК на організм людини доцільно пригадати деякі загальновідомі факти та результати сучасних досліджень стосовно жирних кислот.

На сьогодні виділяють кілька класів жирних кислот, які входять до харчових жирів: насичені (міристинова, пальмітинова, стеаринова та інші), мононенасичені (омега-9 — олеїнова), поліненасичені (омега-6 — арахідонова, лінолева, омега-3 — ейкозапентаєнова та докозагексаєнова) жирні кислоти [8, 9].

Незамінні (есенціальні) омега-6 та омега-3 ПНЖК майже не синтезуються в організмі людини, а потрапляють із продуктами харчування. Традиційно раціон мешканців окремих регіонів суттєво відрізняється за рівнем споживання омега-3 ПНЖК. Найбільш збалансованим вважається раціон мешканців Японії, Середземномор'я. В Україні спостерігається суттєвий дефіцит омега-3 ПНЖК за рахунок переваги споживання насичених жирних кислот (тваринні жи-

ри, маргарин) та омега-6 ПНЖК (олії, фосфоліпиди тварин) [12]. Останні частково потрапляють з продуктами харчування, а частково синтезуються організмом, що забезпечує їхній постійний вміст в організмі, тобто дефіциту омега-6 ПНЖК в організмі людини не спостерігається. Для нормальної життєдіяльності людини омега-3 ПНЖК мають надходити не лише в достатній кількості, а й у збалансованому співвідношенні з омега-6 ПНЖК (ідеальне співвідношення — омега-6 : 3–4 : 1) [5, 12, 18].

ПНЖК беруть участь у формуванні фосфоліпідних клітинних мембран та синтезі ейкозаноїдів (біологічно активних речовин — тканинних гормонів): простаглінінів, лейкотриєнів, тромбоксанів, простагландинів, яким належить ключова роль у регуляції запальних процесів, імуногенезі, клітинного розподілу тощо [7, 8, 11]. Саме метаболіти визначають фізіологічні ефекти ПНЖК в організмі людини [11–13, 18]. Надходячи в достатній кількості, омега-3 заміщають омега-6 ПНЖК у мембранних фосфоліпідах та численних метаболічних реакціях. Ейкозаноїди, що утворюються з омега-6 та омега-3 ПНЖК, мають протилежні властивості [11–13]. Так, унаслідок включення омега-3 ПНЖК у продукцію ейкозаноїдів замість прозапального простагландину E_2 продукується простагландин E_3 , який характеризується протизапальною дією.

Різні функціональні властивості виявлено у простаглінінів (ПЦ) та тромбоксанів (ТК), які синтезуються з цих ПНЖК. Так, ПЦ і ТК, субстратом яких є омега-3, мають вазодилатувальний та антиагрегаційний ефекти на протипагу метаболітам з омега-6 ПНЖК, що характеризуються здатністю викликати вазоконстрикцію та активують агрегацію тромбоцитів.

Лейкотриєни (ЛТ), субстратом яких є омега-6 ПНЖК, мають значний прозапальний ефект, викликають міграцію лейкоцитів у вогнище запалення й адгезію нейтрофілів, моноцитів та макрофагів, дегрануляцію нейтрофілів, підвищують проникність судин. Тоді як ЛТ з омега-3 ПНЖК характеризуються протизапальною дією.

Біологічні ефекти омега-3 ПНЖК не вичерпуються лише описаними механізмами. Збільшення потрапляння останніх в організм супроводжується зниженням синтезу мононуклеарними клітинами прозапальних і імунорегуляторних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкінів 1 та 6. Надмірна кількість зазначених цитокінів асоціюється з багатьма хронічними дерматозами (ХД), насамперед із псоріазом. Дуже важливим є антидепресивні та нейропротекторні властивості омега-3 ПНЖК.

Вбудовування омега-3 ПНЖК у фосфоліпиди клітинних мембран призводить до зміни їхніх фізіологічних та біофізичних властивостей, що зумовлює низку ефектів: зниження в'язкості і проникності клітинних мембран, зміну активності рецепторів транспортних і сигнальних систем та, як наслідок, зміну функціонально-структурних властивостей іонних каналів. З цим, а також із пригніченням синтезу тригліцеридів (ТГ) та аполіпротеїну, ліпопротеїдів дуже низької (ХС ЛПДНЩ) та низької щільності (ХС ЛПНЩ), покращенням кліренсу останніх, збільшенням екскреції жовчі пов'язують гіполіпідемічний ефект омега-3 ПНЖК [9, 10].

Отже, лікувальні ефекти омега-3 ПНЖК можна згрупувати таким чином: гіполіпідемічний (пригнічення синтезу ТГ, ХС ЛПНЩ у гепатоцитах, прискорення їх виведення та збільшення екскреції жовчі); антиагрегаційний; протизапальний (зниження синтезу медіаторів запалення, зменшення адгезії лейкоцитів до ендотеліальної стінки тощо), крім того омега-3 ПНЖК мають антиаритмічний, антидепресивний вплив [1].

Такий широкий спектр лікувальних ефектів, майже універсальність препаратів омега-3 ПНЖК пояснює їхню ефективність при різних захворюваннях та патологічних станах. Враховуючи, що в патогенезі значної кількості хронічних шкірних захворювань важливу роль відведено порушенням ліпідного обміну, посиленню перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), послабленню системи антиоксидантного захисту, порушенням синтезу ПГ, патогенетично обґрунтованим є включення омега-3 ПНЖК до терапії хворих на ХД. Це підтверджується позитивними результатами використання препаратів, що містять омега-3 ПНЖК у хворих на псоріаз, атопічний дерматит та червоний плесканий лишай [2–4, 17].

Наведене вище визначає необхідність розроблення нових та вдосконалення існуючих методів лікування за рахунок уведення омега-3 ПНЖК до комплексної терапії хворих на ХД, що дасть можливість підвищити ефективність лікування, а також зменшити частоту рецидивів.

Матеріали та методи

На кафедрі дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця було обстежено і проліковано 32 хворих на ХД. Вульгарний псоріаз діагностовано у 20 (62 %) обстежених, себорейний дерматит — у 6 (19 %), мікробну екзему — у 6 (19 %). Серед пацієнтів віком від 25 до 65 років було 20 (62,5 %) жінок та 12 (37,5 %) чоловіків, тривалість захворювання становила від 2 до 40 років. До групи контролю увійшли двадцять здорових донорів.

Таблиця. Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на хронічні дерматози до та після лікування, $M \pm m$

Показник	Контрольна група	Хворі (основна група), n = 20		Хворі (група порівняння), n = 12	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Холестерин (загальний), ммоль/л	4,80 ± 0,32	6,5 ± 0,33*	5,55 ± 0,28**	6,22 ± 0,41*	6,11 ± 0,31*
ТГ, ммоль/л	1,16 ± 0,08	2,15 ± 0,10*	1,74 ± 0,09**	2,04 ± 0,10*	2,09 ± 0,10**
ЛПВЩ, ммоль/л	1,28 ± 0,09	1,017 ± 0,05	1,33 ± 0,07**	1,06 ± 0,05*	1,14 ± 0,06**
ЛПНЩ, ммоль/л	3,0 ± 0,2	4,36 ± 0,22*	3,43 ± 0,17 ^x	4,24 ± 0,21*	4,02 ± 0,20**
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,52 ± 0,03	0,97 ± 0,06*	0,78 ± 0,04*	0,92 ± 0,05*	0,94 ± 0,05**
ІА	2,98 ± 0,2	5,24 ± 0,26*	3,20 ± 0,16 ^x	5,41 ± 0,27*	4,55 ± 0,23**

Примітка. * Різниця показників осіб основної та порівняльної груп з показниками контрольної групи достовірна ($p < 0,05$); ^x різниця показників осіб основної та порівняльної груп до та після лікування достовірна ($p < 0,05$); ^{xx} різниця показників осіб основної та порівняльної груп після лікування достовірна ($p < 0,05$).

Анамнестично уточнювалися дані стосовно тривалості захворювання, можливих причин та обставин, які передували його виникненню і розвитку, перенесених та супутніх захворювань, а також щодо наявності чи відсутності ремісій, приділялась увага побутовим умовам життя і праці хворих, режимові та характеру харчування.

Пацієнтам було проведено дворазове клініко-лабораторне обстеження — до лікування та після нього, яке включало консультації фахівців суміжних спеціальностей (гастроентеролога, невролога, стоматолога та інших), загальноклінічні аналізи, біохімічне дослідження крові, зокрема визначення рівня ліпідів у плазмі крові, УЗД.

У всіх хворих визначали показники ліпідного спектра крові, зокрема рівень загального ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ у сироватці крові, розраховували індекс атерогенності (ІА). Дослідження проводили з використанням стандартних тест-систем фірми «Хьюмен» (Німеччина). Концентрацію ХС ЛПНЩ визначали за формулою W.T. Friedewald:

$ХС\ ЛПНЩ = 3X - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,22)$;
концентрацію ХС ЛПДНЩ — як $ТГ/2,22$; індекс атерогенності — за формулою А.Н. Климова:

$$ІА = 3X - ХС\ ЛПВЩ / ХС\ ЛПВЩ.$$

Статистичну обробку даних проводили з використанням ліцензійного пакета програм Microsoft Excel 2007 та Statistica 6.0. Достовірність різниці між показниками всіх груп оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

За характером клінічного перебігу у хворих на вульгарний псоріаз діагностовано стадію прогресування процесу, осінньо-зимовий тип захворювання. Клінічний стан хворих на псоріаз оцінювали за індексом PASI (Psoriasis Area and Severity Index), який відображає площу ураження з ура-

хуванням таких клінічних ознак, як еритема, інтенсивність лущення та інфільтрації.

У хворих з іншими ХД (себореїчний дерматит, мікробна екзема) патологічний процес був поширеним, з характерними для цих захворювань об'єктивними та суб'єктивними клінічними ознаками.

На підставі даних клініко-лабораторних обстежень із залученням фахівців суміжних спеціальностей у всіх хворих діагностовано супутні хронічні захворювання, причому у 28 (88 %) випадках виявлено патологію органів травлення.

Більшість пацієнтів мали патологію гепатобіліарної системи (неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба). За даними УЗД органів черевної порожнини у 14 (44 %) хворих діагностовано ознаки стеатогепатозу (збільшення розмірів та дифузне підвищення ехогенності печінки, бідність судинного малюнка). Мікрохолелітіаз виявлено у 12 (38 %) хворих на підставі встановленого під час УЗД біліарного сладжу і мікролітів діаметром від 1 до 3 мм; у 6 (19 %) випадках діагностовано жовчнокам'яну хворобу. Ці хворі зазвичай скаржилися на загальне нездужання, погіршення апетиту, диспептичні явища, біль у правому підребер'ї.

Крім того, всі обстежені вказували на поганий психоемоційний стан, дратівливість, швидку втомлюваність, перепади настрою.

Оскільки одним із завдань дослідження було вивчення ролі ліпідного обміну в патогенезі хронічних шкірних захворювань, усім хворим визначали рівень ліпідів у плазмі крові.

Під час вивчення показників ліпідного спектра крові у пацієнтів з ХД до лікування виявлено певні зрушення у співвідношенні ліпідів різної щільності, зокрема збільшення рівня загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, зменшення рівня ХС ЛПВЩ порівняно з показниками групи контролю (таблиця). Збільшення вмісту за-

гального ХС було наслідком зростання рівня ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ одночасно зі зниженням ХС ЛПВЩ. Крім того, у хворих спостерігалося збільшення ІА, що є несприятливим прогностичним критерієм щодо розвитку атеросклерозу. Слід зазначити, що суттєвіші зміни в ліпідному обміні виявлялись у хворих з тривалим і тяжким перебігом захворювань.

У зв'язку з виявленням у хворих на ХД зрушень у ліпідному обміні та враховуючи, що в розвитку більшості ХД певна роль належить посиленню ПОЛ, послабленню системи антиоксидантного захисту, порушенням синтезу ПГ, патогенетично обґрунтованим було включення до комплексної терапії препаратів, що містять омега-3 ПНЖК.

«Рейтоіл», до складу якого входять омега-3 ПНЖК у комбінації з вітаміном Е, представлений на фармацевтичному ринку України компанією World Medicine. Гіполіпідемічний ефект зумовлений нормалізацією вмісту ЛПВЩ та ЛПНЩ, зміною рідинних властивостей мембран клітин і підвищенням функціональної активності мембранних рецепторів, що сприяє покращенню ліпідно-клітинної взаємодії ліпопротеїдів з ферментами, нормалізації метаболізму ліпопротеїдів. «Рейтоіл» сприяє нормалізації обміну речовин, зокрема і в мозку, зниженню рівня ХС, поліпшенню реологічних властивостей крові. Олія паростків пшениці, що є джерелом вітаміну Е, визначає антиоксидантні властивості «Рейтоїлу», бере участь у тканинному диханні та інших важливих процесах тканинного метаболізму, захищає клітини і тканини від пошкоджувальної дії надмірної кількості вільних радикалів і продуктів ПОЛ. Крім того, препарат має імуностимулювальну, антигіпертензивну, антиатеросклеротичну, протизапальну, нейропротекторну дію.

Враховуючи, що одним із завдань дослідження було вивчення впливу омега-3 ПНЖК на перебіг ХД, усіх пацієнтів перед лікуванням було розподілено на дві рівноцінні клінічні групи. За статтю, віком, клінічною картиною, тривалістю дерматозу та супутніми захворюваннями склад основної і порівняльної груп суттєво не відрізнявся.

До першої (основної) групи включено 20 (62,5 %) пацієнтів. Хворим було призначено комплексне лікування, яке включало базову терапію (антигістамінні, седативні препарати, зовнішні засоби) та «Рейтоіл» по 1 капсулі 1–2 рази на добу під час їди на тлі та по закінченні базової терапії. Хворі дотримувалися рекомендацій щодо дієтичного харчування, зокрема зменшили вживання жирів тваринного походження, калорійність раціону. Також усім пацієнтам було

рекомендовано щоденні динамічні фізичні навантаження середньої інтенсивності тривалістю 30–40 хв.

До другої (порівняльної) клінічної групи увійшли 12 (37,5 %) пацієнтів, які отримували лише базову терапію.

Ефективність лікування оцінювали на підставі загальноновизнаних критеріїв — визначали динаміку об'єктивних та суб'єктивних ознак захворювання. Враховували ступінь усунення клінічних виявів дерматозу, тривалість ремісії, частоту рецидивів, а також нормалізацію рівня ліпідів у плазмі крові та стабілізацію цих показників.

У процесі комплексного лікування в основній групі скоріше і в більшому обсязі відбувався регрес клінічних ознак дерматозу, зокрема у хворих на псоріаз індекс PASI знизився на 65 %. У порівняльній групі клінічні ознаки захворювань регресували значно повільніше і в меншому обсязі, зокрема у пацієнтів із псоріазом зниження індексу PASI було незначним.

Крім того, в більшості хворих основної групи покращився загальний стан, зникли або зменшилися вияви астеновегетативного синдрому — пацієнти перестали скаржитися на головний біль, слабкість, підвищену втомлюваність, психоемоційну лабільність. У порівняльній групі такі зрушення не спостерігалися.

Дослідження впливу комплексного лікування на рівень ліпідів у плазмі крові (повторне дослідження проводили через 8 тижнів лікування) виявило різноспрямовані зміни, в результаті яких спостерігалося вірогідне зниження рівня загального ХС на 14,62 %, ТГ — на 19,1 %, ХС ЛПНЩ — на 21,38 %, ХС ЛПДНЩ — на 19,6 % та ІА — на 38,9 %, у хворих основної групи. Рівень ХС ЛПВЩ збільшився у них на 30,8 %. Динаміка цих показників у групі порівняння не простежувалася. Крім того, після лікування рівень ЗХ, ТГ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ був вірогідно нижчим, а рівень ЛПВЩ — вищим в осіб основної групи порівняно з групою порівняння. Таким чином, можна говорити про антиатерогенну дію «Рейтоїлу». За даними літератури та результатами власних досліджень, для нормалізації цих показників має бути тривалішим курс лікування, а також термін спостереження. Отриманні дані корелюють з результатами масштабних досліджень омега-3 ПНЖК.

Після закінчення лікування хворі перебували на диспансерному обліку. Рецидиви спостерігалися у 3 (15 %) випадках в основній групі та у 5 (41 %) — у порівняльній. Небажаними реакціями чи ускладненнями комплексна терапія з використанням «Рейтоїлу» при ХД не супроводжувалася.

Висновки

Таким чином, запропонований комплексний метод дає змогу оптимізувати традиційні схеми терапії хворих на ХД, зокрема підвищити ефективність лікування та зменшити частоту рецидивів. Крім достатньо високої ефективності, до-

датковими перевагами запропонованого методу лікування є нормалізація ліпідного профілю хворих, що запобігає серцево-судинним захворюванням, усунення або зменшення виявів астеновегетативного синдрому та відсутність ускладнень.

Список літератури

1. Голусенко І.Ю. Фонове лікування atopічного дерматита незаменимими жирними кислотами Омега-3 і Омега-6 // *Вестн. дерматол. і венерол.*— 2004.— № 3.— С. 58—59.
2. Горелова Ж.Ю. і др. Роль поліненасичених жирних кислот в лічєбнєм питаннє дєтєй с аллєргічєскімнє заболєваннєм // *Вопр. питаннє.*— 1999.— № 1.— С. 31—35.
3. Карякин Л.А., Павлова Р.Н. Іспользованнє бїологїчєскї активннєх добавок в терапїї псорїаза // *Рос. журн. кожн. і венєр. болєзнєй.*— 2005.— № 1.— С. 33—35.
4. Мартынов А.И., Чельцов В.В. Омега-3 поліненасичєннє жирннє кислотнє в кардіологїчєскїй практикє: мєтодїчєскїє рєкомєнданцїє.— М., 2007.— 22 с.
5. Оганов Р.Г., Перова Н.В. Омега-3 поліненасичєннє жирннє кислотнє в профїлактыкє сєрдєчнє-судосудннєх заболєваннєй, свнєзанннєх с атеротромбозом // *Русск. мєд. журнал.*— 2005.— Т. 13, № 19.— С. 1309—1313.
6. Перова Н.В. Омега-3 поліненасичєннє жирннє кислотнє в кардіологїї // *Кардіоваск. терап. і профїл.*— 2005.— № 4 (4).— С. 101—107.
7. Прохорович Е.А. Полїненасичєннє жирннє кислотнє класса омега-3 в профїлактыкє і лєчєннє артерїальнєй гїпєртонїї і єє ослєжнєннєй // *Практїкуєщїй врач.*— 2006.— № 1.— С. 2—5.
8. Серов В.Н., Сїдєльнїковнє В.М. Омега-3 поліненасичєннє жирннє кислотнє в практикє врачнє акушєра-гїнеколога: мєтодїчєскїє рєкомєнданцїє.— М., 2008.— 24 с.
9. Сирєнкє Ю.Н., Кушннїр С.Н. Влнєннє омега-3 полїненасичєннєх жирннєх кислот на функцїональнє свїйствнє сосудов у болннєх артерїальнєй гїпєртєнзїєй // *Укр. мєд. часопїс.*— 2012.— № 4 (90).— С. 117—120.
10. Яковлєва О.А., Марчєнкє К.Г., Косован А.И. Омега-3 жирннє кислотнє: от фізїологїчєскє значєннє к докнєзательнєй мєдїцїнє // *Ранцїональнє фармнєкотєрапїє.*— 2008.— № 2.— С. 42—46.
11. Ярємєнкє О.Б. Омега-3 полїненасичєннє жирннє кислотнє в ревматологїї: тєорєтїчєскїє оснєвы // *Укр. ревм. журнал.*— 2001.— № 2 (4).— С. 23—30.
12. Bjorneboe A., Soyland E., Bjorneboe G.E. Effect of dietary supplementation licosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.*— 1987.— Vol. 117.— P. 463—469.
13. Dyerberg J. Coronary heart disease in Greenland Inuit: A paradox. Implication for Western diet patterns // *Artie. Med. Res.*— 1989.— Vol. 48.— P. 47—54.
14. Dyerberg J., Bang H.O., Hjerne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos // *Am. J. Clin. Nutr.*— 1975.— Vol. 28.— P. 958—966.
15. Gupta A.K., Ellis C.N., Tellnes D.C. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis // *Br. J. Dermatol.*— 1989.— Vol. 120.— P. 801—807.

Т.А. Литинская

Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в клинической дерматологии

В статье представлены результаты исследования показателей липидного обмена больных с хроническими дерматозами (псориазом, микробной экземой и др.). Выявлены нарушения соотношения липидов разной плотности, в частности увеличение уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, снижение уровня липопротеинов высокой плотности.

Разработанный комплексный метод лечения, включающий «Рейтоил», в состав которого входят омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и витамин Е, на фоне традиционной терапии позволяет повысить эффективность терапии и снизить количество рецидивов, а также способствует нормализации показателей липидного обмена больных с хроническими дерматозами. Следует отметить также антидепрессивный эффект и хорошую переносимость предложенного метода терапии.

T.O. Lytynska

Use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in clinical dermatology

The paper presents the results of research in lipid metabolism of patients with chronic dermatoses (psoriasis, microbial eczema, etc.). Derangements of lipid ratios of different density was revealed, including the increased level of total cholesterol, triglycerides, lipoproteins of low and very low density, as well as the decreased level of lipoproteins of high density.

The complex method of treatment includes «Reytoil» containing omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E in combination with the traditional treatment allows increasing its efficiency and decreasing the number of relapses and helps normalize lipid metabolism in patients with chronic dermatoses. Antidepressant effect and tolerability of this method of therapy should be noted. □

Ю.В. Андрашко^{1,2}, Т.І. Чечерська^{1,2},
Г.М. Коваль¹

¹ Ужгородський національний університет

² Медичний центр «Асклепій», Ужгород

Нові аспекти в розумінні перебігу герпетичних захворювань шкіри та ефективна топічна терапія

Ключові слова

Герпетична інфекція, асоційована мікрофлора, антибактеріальна дія, протівірусна топічна терапія, «Вратизолін».

Герпетична інфекція посідає друге місце (5,8%) після грипу (35,8%) як причина смертності від вірусних захворювань (за даними ВООЗ) [10]. Найпоширенішим серед герпетичних інфекцій є вірус простого герпесу (ВПГ). Про високу частоту ВПГ свідчать сероепідеміологічні дослідження, що виявляють антитіла в сироватці крові до ВПГ-1 у дорослих людей у 90% випадків та у 73% до ВПГ-2, який переважно є причиною генітального герпесу [16].

За даними Центру контролю за здоров'ям США, близько 45 мільйонів американців мають генітальний герпес, щороку реєструється майже 500 тис. нових хворих, 1 тис. з яких становлять новонароджені [19]. В Україні, згідно зі статистичною звітністю, що включає лише генітальний герпес, на 100 тис. населення зареєстровано 200 випадків захворювання.

Збудник герпетичної інфекції належить до родини вірусів герпесу (*Herpesviridae*). На сьогодні відомо понад 100 видів герпесу, патогенними для людини є 8 [2].

Герпетичні віруси здатні уражувати практично всі органи та системи організму людини, спричинюючи гостру, латентну та хронічну форми інфекції [1].

Клінічно найпоширенішими є прояви на шкірі та слизових оболонках. Тяжчі форми пов'язані з ураженням очей, статевих, внутрішніх органів та органів центральної нервової системи. При герпетичному ураженні ЦНС виявлено зв'язок менінгоенцефаліту з ВПГ-2 [7].

Висока поширеність вірусу простого герпесу, значний клінічний поліморфізм захворювання, складний патогенез інфекції становлять велику проблему для лікування та профілактики цієї хвороби.

Відомо, що для герпесу характерна позитивна персистенція у клітинах нервових гангліїв та імунної системи, що зумовлює перебіг з періодичними рецидивами і ремісіями. Тому хронічний рецидивний простий герпес зараховують до імунопатологічних захворювань.

При вірусному ураженні розвиваються імунологічні реакції двох типів: 1) спрямовані проти віріонів; 2) спрямовані на інфіковані вірусом клітини.

Реакції щодо віріонів переважно гуморального типу, тоді як реакції щодо клітин, інфікованих вірусом, переважно клітинного типу, в яких задіяні Т-лімфоцити.

На сьогодні лікування пацієнтів з рецидивним герпесом залишається складним та не завжди ефективним. Тактика лікування полягає у використанні на різних етапах хвороби комплексної етіологічної та патогенетичної терапії, спрямованої як на пригнічення репродукції ВПГ, так і на підвищення імунологічної резистентності організму.

Особливо дискусійним залишається питання доказовості та ефективності призначення топічних протівірусних засобів.

Як відомо, розвиток та прогресування герпетичного ураження залежить не лише від реплікації вірусу, а й від локальної запальної реакції,

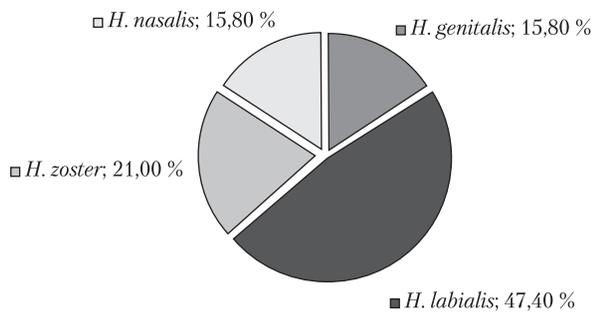


Рис. 1. Розподіл пацієнтів з герпесвірусною інфекцією у дослідженні

імунної відповіді та вторинного бактеріального інфікування [8, 9, 15], тому для ефективного місцевого лікування герпесу потрібно впливати на всі ці ланки патогенезу.

Мета дослідження — вивчити лікувальні властивості препарату «Вратизолін» виробництва польської фармацевтичної компанії «Ельфа» в місцевій терапії герпетичної інфекції та його вплив на локальну мікрофлору.

«Вратизолін» — оригінальний препарат, діючою речовиною якого є денотівір. Оpubліковані дані свідчать, що він має противірусну, протизапальну, антибактеріальну, протигрибкову, знеболювальну та імуномодельуючу дії. Дослідження продемонстрували його активність проти вірусу *Herpes simplex* типів 1 та 2 (HSV-1, -2), *Herpes zoster*, *Vesicular stomatitis virus* (VSV). Денотівір — похідна ізотіазолу, який чинить пряму противірусну дію шляхом безпосередньої інгібіції вірусної ДНК-полімерази та взаємодії з гліколіпопротеїнами оболонки вірусу. Це призводить до блокування реплікації вірусу герпесу на 99 % та безпосередньої його інактивації. Подібний механізм характерний лише для препаратів системної дії (цидофовір, фоскарнет) [9, 12, 18]. За механізмом противірусної дії «Вратизолін» відрізняється від аналогів пуринового нуклеозиду (ацикловіру та пенцикловіру), які не володіють початковою активністю проти вірусу *Herpes simplex*. Активіація ацикловіру відбувається тільки після перетворення в ацикловіру трифосфат. Цей процес ініціюється вірусним ферментом тимідинкіназою. Потім у присутності клітинних кіназ відбувається друге і третє фосфорилування. І лише тоді ацикловіру трифосфат як субстрат для вірусної ДНК-полімерази включається в реплікацію вірусної ДНК і зупиняє процес розмноження. За даними літератури, у 57 % пацієнтів з рецидивуючим герпесом у процесі лікування розвивається резистентність до ацикловіру, або спочатку він не чинить лікувальної дії. Механізм виникнення резистентності до ацикловіру поясню-

ють дефіцитом вірусної тимідинкінази, пошкодженням субстратної специфічності цього ферменту або зміною вірусної ДНК-полімерази [4, 5, 17]. На відміну від ацикловіру «Вратизолін» є від початку активним противірусним препаратом. Він не потребує активізації вірусним ферментом і безпосередньо інгібує вірусну ДНК-полімеразу. Оскільки реалізація лікувального ефекту «Вратизоліну» не пов'язана з біохімією ферментних перетворень, він починає діяти з моменту нанесення. Більше того, його використання у продромальний період здатне запобігти розвитку герпетичних проявів у місці застосування.

До того ж «Вратизолін» має виражену протизапальну дію: інгібує активність цитокінів — ІЛ-1, ІЛ-6, фактора некрозу пухлин (TNF- α) і чинить стабілізаційний вплив на клітинні мембрани [13]. Це забезпечує усунення ознак запалення — почервоніння, набряку, печіння та болю. Завдяки антибактеріальній дії «Вратизолін» запобігає вторинному бактеріальному інфікуванню [14].

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 50 пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, у яких виявлено *H. labialis*, *H. zoster*, *H. genitalis* та *H. nasalis*, віком від 14 до 65 років (рис. 1).

Діагноз встановлено на підставі типової клінічної картини, скарг та перебігу захворювання. Додатково, щоб верифікувати діагноз, у хворих на простий герпес брали матеріал з морфологічних елементів висипки для виявлення ДНК вірусу ВПГ-1 та ВПГ-2 методом полімеразної ланцюгової реакції.

У процесі дослідження проведено опитування пацієнтів за спеціально розробленими анкетами, які містили питання щодо кількості рецидивів захворювання на рік, можливих причин рецидиву (на думку пацієнта), особливостей суб'єктивних відчуттів та ускладнень. Анкети пацієнти заповнювали під час первинного звернення та подальших візитів.

Відомо, що локальний мікробіоциноз шкіри відіграє надзвичайно важливу роль у місцевих імунних реакціях, котрі лежать в основі особливостей перебігу та частоти рецидивування герпетичних інфекцій. Тому визначення стану мікрофлори у місцях ураження вірусом та динамічних змін у ній, і якісних, і кількісних, дає змогу глибше розуміти патогенетичний механізм і тяжкість перебігу захворювання.

Таким чином, у процесі терапії було доцільним детальне вивчення пейзажу та змін мікрофлори у місцях клінічних проявів.

Локальну мікрофлору визначали під час першого візиту, а також на 5-й та 10-й дні дослідження.

Забір проб виконували разовими стерильними тампонами з транспортним середовищем Amies (Nuova ARTASA, Італія) та висівали на відповідні живильні середовища безпосередньо після забору з метою виділення чистих культур бактерій. Клінічні ізоляти було ідентифіковано у два етапи. Перший полягав у використанні традиційних рутинних методів для визначення родової належності бактерій, а саме: висів на хромогенне середовище урі-селект агар, жовтково-сольовий агар, кров'яний агар, агар Сабуро, середовища Клігера, Олькельницького (для виявлення ентеробактерій), проведення додаткових тестів на каталазу, плазмокоагулазу, ОХУ, КОН тощо. На другому і третьому етапі було використано ідентифікаційні системи API 20 E, API 20 Staph, API Strep, API NE, API 32E [6].

Фактори патогенності і рівні вірулентності мікроорганізмів було визначено таким чином: на середовище м'ясо-пептонного агару висівали культури клінічних ізолятів для дослідження з подальшою інкубацією 18 годин у термостаті при сталій температурі 37° С. Після цього було проведено мікроскопію окремої колонії з кожної чашки висіву, оцінено чистоту культури на середовищі. Виділені та ідентифіковані штами досліджували на чутливість до сучасних антибіотиків на середовищі АГВ та Мюллера–Хілтона диско-дифузійним методом за Кірбі–Бауер з використанням дисків виробництва фірм BioRad та OXOID в автоматичному режимі нанесення. Як тест-культури для перевірки придатності антибіотиків для досліджень використовували еталонні штами бактерій: *S. aureus* ATCC 25923 (F-49), *E. coli* ATCC 25922 (F-50), *K. pneumoniae* ATCC13883. Залежно від діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів навколо дисків з антибіотиками розрізняли чутливі, помірно стійкі або стійкі (резистентні) штами. Для оцінювання активності антибіотиків користувалися критеріями виробника дисків, а також стандартами EUCAST (2009) [3].

Курс лікування проводили амбулаторно, пацієнтам призначали монотерапію препаратом «Вратизолін» 2 рази на добу протягом 5 днів.

Відповідно до протоколу дослідження пацієнти перебували під спостереженням десять днів, що включало три візити: 1-й, 5-й і 10-й дні.

Результати та обговорення

Аналіз проведеного анкетування до та в процесі лікування чітко вказує на швидкий ефект щодо покращення якості життя пацієнтів з різними ви-

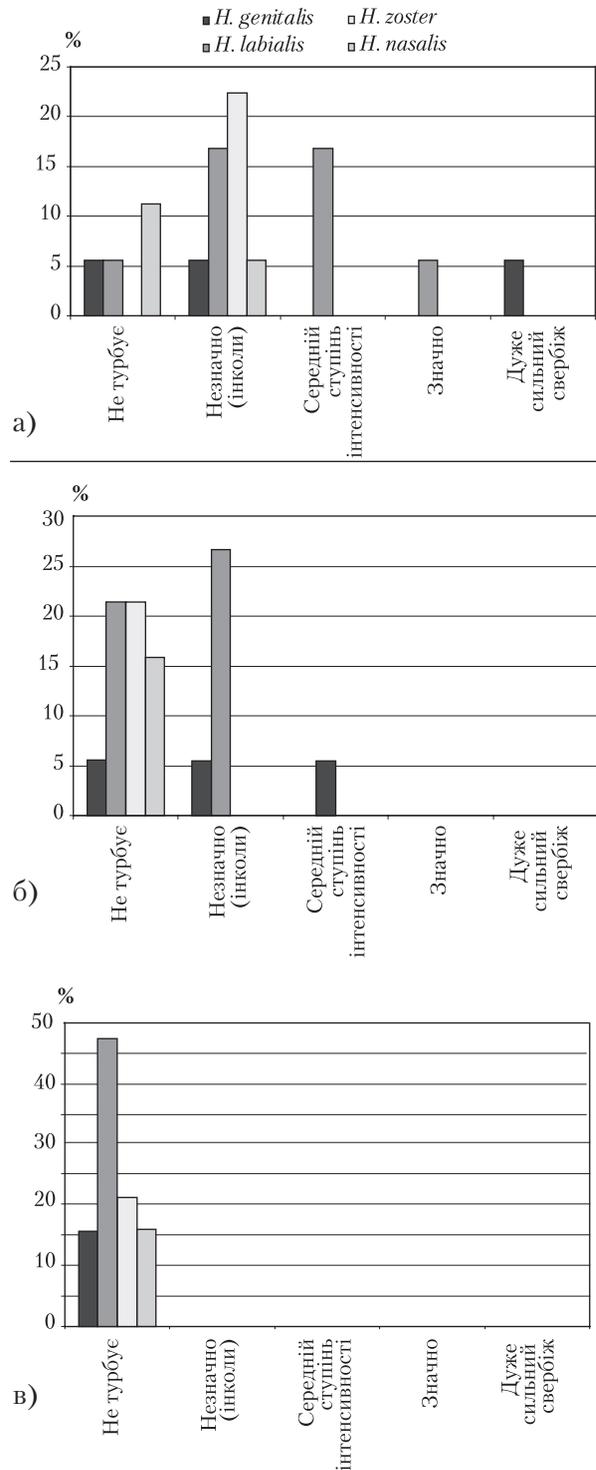


Рис. 2. Суб'єктивні відчуття пацієнтів у місці ураження під час першого (а), другого (б), третього (в) візиту

дами герпетичної інфекції, зокрема зменшення відчуття свербіжу в місці ураження (рис. 2).

Результати дослідження переконливо демонструють високу ефективність та добру переносність крему «Вратизолін».

Під час другого візиту (5-й день терапії) усі пацієнти вказували на виражене покращення



Рис. 3. Пацієнт, 34 роки, лабіальний герпес (1-й візит)

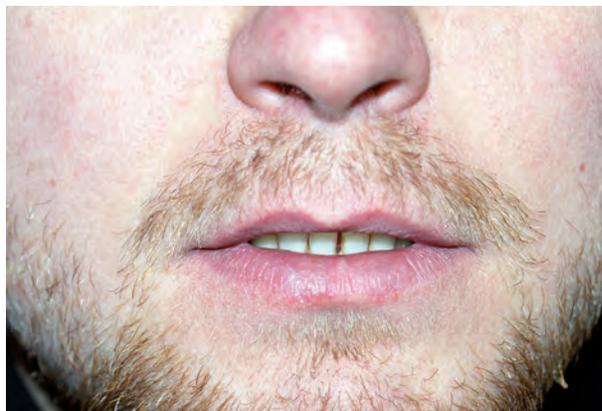


Рис. 4. Той самий пацієнт, 2-й візит (5-й день терапії)



Рис. 5. Пацієнт М., 29 років, оперізувальний лишай (1-й візит)



Рис. 6. Той самий пацієнт, 2-й візит (5-й день терапії)

стану, а іноді і повне зникнення симптомів. У хворих на лабіальний герпес уже після 2–3 днів терапії значно зменшувалося почерво- ніння і набряк у місці ураження, також зникали больові відчуття та свербіж. До кінця досліджен- ня у 100 % пацієнтів зникли всі симптоми (рис. 3, 4). Завдяки антибактеріальному впливу «Вратизоліну» перебіг захворювання не був ускладне- ний вторинною інфекцією, відповідно, не зали- шилося гіперпігментації у місці ураження.

У пацієнтів з оперізувальним лишаєм, яким «Вратизолін» було призначено як монотерапію, враховуючи їх молодий вік, уже на 2-й день тера- пії суб'єктивні відчуття, зокрема свербіж та біль у місці ураження, значно зменшилися (рис. 5, 6). У цій групі пацієнтів лікування «Вратизоліном» виправдане не лише протівірусною дією препа- рату, а і його антибактеріальними властивостя- ми, з метою запобігання типовій для оперізу- вального лишаю вторинній піогінізації.

На 2-й день лікування 8 пацієнтів (16 %) від- чували незначну сухість у місці нанесення пре- парату, що коригувалося призначенням емолієн- тів і не потребувало відміни препарату.

За результатами культуральної діагностики в обстежених пацієнтів виявлено супутню патоло-

гічну мікрофлору при герпетичній інфекції, що може бути тригером як наявного процесу, так і подальших рецидивів захворювання.

Виділено такі асоціації мікроорганізмів при герпетичному ураженні:

- *Herpes labialis* — *Klebsiella pneumonia*, *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*;
- *Herpes zoster* — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumonia*;
- *Herpes nasalis* — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*;
- *Herpes genitalis* — *Escherichia coli*, *Candida albicans*.

У динаміці досліджень суттєво зменшилося мікробне число ідентифікованих патогенних мікроорганізмів, яке під час другого візиту в середньому було менше на 40–50 %, а під час третього візиту переважно ідентифікувалися сапро- фітні представники нормофлори — лакто- та бі- фідобактерії.

Згідно з мікробіологічними даними, результа- ти дослідження свідчать про високі антимікроб- ні властивості «Вратизоліну». Високочутливими до його дії виявилися штами епідермального та

золотистого стафілококу, стрептококів, зона затримки росту становила в середньому 30 мм (++++). Грамнегативні мікроорганізми виявили теж достатньо високу чутливість до цього препарату, і середні показники чутливості варіювали в межах 20 мм.

Під час першого візиту в пацієнтів виділені чисті культури були резистентними до майже всіх досліджуваних антибактеріальних препаратів. Під час другого візиту чутливість мікроорганізмів також змінювалася, зокрема збільшувалася, а це є ознакою зменшення патогенності.

Висновки

1. Аналіз результатів анкетування пацієнтів у процесі лікування «Вратизоліном» демонструє значне покращення показників якості їхнього життя.

2. Вивчення ефективності місцевого застосування «Вратизоліну» при різних типах герпетичної інфекції переконливо засвідчило його високі лікувальні властивості, що дає підстави для активного запровадження та широкого застосування препарату в медичну практику в пацієнтів з ВПГ-1, ВПГ-2, *Herpes zoster*.

3. Дослідження властивостей цього протівірусного препарату засвідчило його високу протимікробну дію в дослідях *in vitro* та *in vivo* на виділені штами патогенних мікроорганізмів, які, на нашу думку, є однією з головних причин ускладнення перебігу та частоти рецидивування герпетичного процесу.

4. «Вратизолін» завдяки комплексній дії (протівірусній, протизапальній, антибактеріальній) скорочує термін лікування, а дворазове нанесення робить його дуже зручним у застосуванні.

Список літератури

- Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес (этиология, диагностика, лечение).— М.: Медицина, 1986.— 272 с.
- Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем.— М.: Медицинская литература, 2004.— 272 с.
- Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам // Бактериология і вірусологія: зб. нормат. док.— К.: МНІАЦ мед. статистики: МВЦ Медінформ, 2004.— С. 113–125.
- Таха Т.В., Нажмутдинова Д.К. Пенцикловир в лечении лабиальной формы простого герпеса // РМЖ. Дерматология.— 2011.— Т. 19, № 21.— С. 1306–1308.
- Balfour H.H.Jr. Antiviral Drugs // N. Engl. J. Med.— 1999.— Vol. 340.— P. 1255–1268.
- Bergey's Manual of Determinative Bacteriology.— 9th ed.— Baltimore; London: Williams and Wilkins, 1994.— P. 181; 946 p.
- 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 // J. of Med. Virol.— 1997.— Vol. 53, N 1.— P. 1–3.
- Hill T. An alternative theory of herpes simplex recurrence and a possible role for prostaglandins // Lancet.— 1976.— Vol. 1.— P. 397–399.
- Inglot A. Antiviral activity of wratizolin // Arch. Immunol. Ther. Exp.— 1983.— Vol. 31.— P. 601–610.
- Janier M., Lassau F., Sprindler E., Morel P., Gerard P., Aufre-
- re A. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 antibodies in an STD clinic in Paris // Int. J. of STD and AIDS.— 1999.— Vol. 10, N 8.— P. 522–526.
- Liesegang T. Herpes simplex // Cornea.— 1999.— Vol. 18, N 6.— 739 p.
- Machon Z. Vratizolin // Drugs of the future.— 1988.— Vol. 13, N 5.— P. 15.
- Machoc Z. Immunotropic activity of wratizolin (ITCL, Denotivir) // Pol. J. Pharmacol.— 2001.— Vol. 53 (4).— P. 377–383.
- Mulczyk M. Antibacterial activity of wratizolin // Arch. Immunol. Ther. Exp.— 1983.— Vol. 31.— P. 611–613.
- Newton A. Prostaglandins and the replication of Herpes simplex type 1 in: Shiota H.: Herpes viruses, Clinical, Pharmacological and Basic Aspects // Excerpta Medica International Congress Series.— 1982.— Vol. 571.— P. 192–200.
- Pebody R.G., Andrews N., Brown D. et al. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe // Sex. Transm. Infect.— 2004.— N 80 (3).— P. 185–191.
- Piret J., Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence and management // Antimicrob Agents Chemother.— 2010.— N 15.
- Rostkowska B., Pospiech L., Jankowska M. Vratizolin in treatment of mouth and ear herpetic infections: comparison with conventional therapy // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).— 1993.— P. 41 (2).— P. 137–140.
- Schneede P., Hofstetter A.G. Viral sexually transmitted urogenital infections. Increased importance of viral STD in industrial countries // Fortschritte der Medizin.— 1999.— Vol. 117, N 11.— P. 22–26, 28.

Ю.В. Андрашко, Т.И. Чечерская, Г.М. Коваль

Новые аспекты в понимании течения герпетических заболеваний кожи и эффективная топическая терапия

Герпетические вирусы способны поражать практически все органы и системы организма человека, вызывая острую, латентную и хроническую формы инфекции. Хронический рецидивирующий простой герпес относится к иммунопатологическим заболеваниям. Дискутабельным является вопрос эффективности топических противовирусных препаратов. «Вратизолин» (денотивир) демонстрирует высокой степени противомикробное действие в опытах *in vitro* и *in vivo* на патогенные микроорганизмы, которые, по нашему мнению, являются одной из главных причин осложнения течения и частоты рецидивирования герпетического процесса. Проведенное исследование подтвердило выраженное противомикробное, противовирусное действие, влияние на симптомы воспаления и очень хорошую переносимость «Вратизолина». Препарат можно рекомендовать в качестве монотерапии при локальных герпетических поражениях кожи.

Yu.V. Andrashko, T.I. Checherska, G.M. Koval

New aspects of understanding the flow of herpetic diseases of skin and effective topical therapy

Herpes viruses can attack virtually all organs and systems of the human body, causing acute, latent and chronic forms of infection. Chronic recurrent herpes simplex is referred to immune diseases. Debated is the question of the effectiveness of topical antiviral preparations. During *in vitro* and *in vivo* studies, «Vratizolin» (denotivir) demonstrates a high degree of antimicrobial effects on pathogenic microorganisms which, in our opinion, are one of the main causes of complications and recurrence of herpetic process. The study confirmed the marked antimicrobial, antiviral effect, the impact on the symptoms of inflammation and very good tolerability of «Vratizolin». The drug can be recommended as monotherapy for local herpetic skin lesions. □

Б.Г. Коган¹, Е.А. Верба²

¹Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

²Национальный университет физического воспитания
и спорта Украины, Киев

Новые европейские подходы в терапии резистентных форм аллергодерматозов

Ключевые слова

Хроническая рецидивирующая крапивница, рецидив, левоцетиризина дигидрохлорид, качество жизни.

Роль антигистаминных препаратов (АГП) для практического здравоохранения огромна и, начиная с середины XX века (времени разработки первых АГП), постоянно увеличивается вместе с ростом количества аллергических заболеваний, которые, по данным ВОЗ, уже охватили до 35 % населения земного шара, что является большой социальной и экономической проблемой.

Так, по данным Б.М. Пухлика (2006), около 10 млн жителей Украины имеют различные проявления аллергии, требующие применения противоаллергических лекарственных средств [1]. Немалую часть этих пациентов составляют лица, страдающие крапивницей. Крапивница — заболевание, которое характеризуется высыпанием на коже человека волдырей вследствие острого отека сосочкового и частично подсосочкового слоев собственно кожи. Характерным признаком заболевания является эфемерность волдырей — быстрое их появление и быстрое исчезновение (могут существовать от нескольких минут до нескольких часов). Появлению волдырей, как правило, сопутствует зуд. Высыпания могут быть одиночными и множественными, иногда на поверхности волдырей возникают пузыри (*urticaria bullosa*).

При крапивнице может развиваться отек слизистой оболочки гортани, голосовых связок и бронхов с последствиями, вплоть до асфиксии. Иногда крапивница проявляется внезапно с общими симптомами: головной болью, недомоганием, тошнотой и рвотой, суставной болью, гипертермией до 38–39° С. Если присоединяется поражение кишечника, то появляется понос. Также может снижаться артериальное давление

вплоть до коллапса. Все эти симптомы относятся к острой крапивнице, но более проблематична и торпидна к лечению хроническая рецидивирующая крапивница, доставляющая много неприятностей пациентам. Она характеризуется ежедневными симптомами (появление волдырей, отек, зуд) в течение более 6 недель. При этом состояние в отличие от острой крапивницы редко бывает опасным для жизни, но вызывает дискомфорт и значительно влияет на качество жизни. Влияние на качество жизни пациентов при хронической крапивнице сопоставимо с тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС) и превосходит ухудшение качества жизни при аллергическом рините, когда чихание и заложенность носа практически «отрывают» человека от общества.

Возможно присоединение к зуду головной боли и изменений со стороны эмоциональной сферы — раздражительность, нарушение сна, за которыми следуют ухудшение результатов обучения и ощутимое снижение работоспособности.

Самое интересное то, что часто механизмы развития хронической крапивницы до конца неизвестны, а симптомы являются результатом действия провоспалительных медиаторов в коже, среди которых гистамину отводится ведущая роль.

Гистамин впервые синтезирован в лабораторных условиях в 1907 году, а в 1910 году был получен из растительного материала и тканей животных. Тогда же в эксперименте впервые вызвали анафилактическую реакцию путем парентерального введения гистамина морской свинке. В XXI веке физиологические свойства гистамина наряду с механизмами его участия в патологи-

Таблица 1. **Классификация классических седативных антигистаминных H₁-гистаминоблокаторов**

Группа	Название
Этаноламины	Дифенидрамин («Димедрол»), клемастин («Тавегил»)
Фенотиазины	Прометазин («Дипразин», «Пипольфен»)
Этилендиамины	Хлоропирамин («Супрастин»)
Алкиламины	Хлорофенирамин
Пиперазины	Гидроксизин, меклозин
Пиперидины	Азатадин

Таблица 2. **Классификация неседативных H₁-антигистаминных препаратов**

Группа	Название
Пиперидиновые	Терфенадин («Трексил», «Бронал», «Терфен»)
Азатидиновые	Лоратадин («Кларитин», «Лорано»)
Имидазоловые	Астемизол («Гисманал»)
Пиперазиновые	Цетиризин («Зиртек»)
Трипролидиновые	Акривастин («Семпрекс»)
Оксипиперидиновые	Эбастин («Кестин»)

ческих реакциях организма достаточно изучены, имеющиеся данные используют в разработке и в ходе клинического применения противоаллергических препаратов, сравнения их эффективности. Позволим себе напомнить практическому врачу, что параллельно с изучением гистамина и других биологически активных веществ шло накопление знаний об аллергическом процессе и углубление понимания его структуры, а также о препаратах, которые блокируют сам процесс аллергии в организме человека. Уже сейчас в практическом здравоохранении сформировалось понятие седативных и неседативных (среди которых выделяют активные метаболиты) антигистаминных препаратов.

По своей структуре H₁-антигистаминные препараты — азотистые основания с алифатической боковой цепью (как в молекуле гистамина) замещенного этиленамина, которая важна именно для противогистаминной активности. Боковая цепь присоединена к циклическим или гетероциклическим кольцам, которые и определяют одну из шести групп препаратов классических седативных антигистаминных препаратов, которые представлены в классификации (табл. 1, 2).

Неседативные АГП, которые были разработаны в восьмидесятих годах прошлого века до сих пор применяют в практической медицине. Они разработаны в целях устранения неблагоприятных эффектов их предшественников и имеют ряд неоспоримых преимуществ:

- 1) высокая специфичность и тропность к H₁-рецепторам;
- 2) быстрое начало действия;
- 3) достаточно длительное время клинического эффекта — до 24 часов;
- 4) возможность повышения дозы для достижения клинического эффекта на протяжении длительного времени;
- 5) селективная блокада рецепторов (в терапевтических дозах не влияют на холинэргические рецепторы);
- 6) отсутствие тахифилаксии;
- 7) плохо проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), тем самым не вызывают выраженного седативного действия.

Вообще, если рассматривать только по базисной клинической эффективности, неседативные антигистаминные препараты сопоставимы с седативными препаратами и применяются для лечения аллергических ринитов, острой крапивницы, алергодерматозов. Среди них первым препаратом, зарегистрированным в США в 1981 году, был терфенадин, но уже в 1986 году появились первые сообщения о его кардиотоксичности (развитие фатальных аритмий). В США запретили его применение в 1997 году, через 16 лет после регистрации. Механизм побочного действия препарата объясняют блокадой миокардиальных калиевых каналов неметаллизированной фракцией препарата, что приводит к серьезным нарушениям сердечного ритма. За столь длительное время клинических наблюдений было также замечено, что присоединение ряда факторов во время применения терфенадина повышает риск удлинения интервала QT на электрокардиограмме и усиливает эффект кардиотоксичности. К ним можно отнести: употребление сока грейпфрута, широко распространенных фторхинолонов (спарфлоксацин), антиаритмических препаратов I и II классов (амиодарон, хинидин), противогрибковых препаратов производных имидазола (кеконазол, итраконазол, миконазол), антидепрессантов, антибиотиков (эритромицин, кларитромицин, джозамицин).

Существуют и другие побочные действия антигистаминных препаратов, менее опасные в плане угрозы жизни пациента, но значительно влияющие на качество жизни, так называемый комплаенс пациента. Мы не можем обойти этот

вопрос стороной. Речь идет о седативном эффекте препаратов и феномене тахифилаксии. Сущность его заключается в быстром снижении клинического эффекта (фармакологического эффекта) на прием препарата при его регулярном применении. И от этого никуда не уйти.

Седативный же эффект препаратов напрямую зависит от проникновения через ГЭБ (гематоэнцефалический барьер). Тем не менее неседативный АГП цетиризин при практически наибольшей противоаллергической активности (обладает способностью, помимо блокады H_1 -гистаминовых рецепторов, подавлять функциональную активность эозинофилов и замедлять выброс гистамина и простагландина D2) может вызывать седативный эффект. При сравнении противоаллергических препаратов встал вопрос о критериях «идеального H_1 -блокатора». Попробуем их перечислить:

- 1) быстрое начало действия;
- 2) высокая комплаентность (прием 1 раз в сутки);
- 3) прием пищи не влияет на всасывание;
- 4) эффективное клиническое действие на протяжении 24 часов;
- 5) высокая тропность к H_1 -рецепторам гистамина;
- 6) не выводится через печень (не развивается первичный печеночный метаболизм);
- 7) при нарушении функции печени и почек, а также у пожилых людей нет необходимости корректировать дозу;
- 8) отсутствие лекарственных взаимодействий;
- 9) отсутствие тахифилаксии;
- 10) отсутствие кумуляции;
- 11) не проникает через ГЭБ и не обладает седативным действием;
- 12) не влияет на сердечную деятельность;
- 13) комплексное действие на раннюю и позднюю фазы аллергической реакции;
- 14) наличие дополнительных свойств (угнетение провоспалительных цитокинов);
- 15) возможность повышения дозы препарата без риска возникновения нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

Ведущие ученые в разных странах пытались создать препарат, который отвечал бы всем перечисленным выше критериям. В основе стратегии разработки новых антигистаминных средств лежал один общий принцип — изучение метаболитов, обладающих клинической эффективностью, с целью упрощения фармакокинетики, метаболизма и устранения таким образом побочных эффектов, характерных для предшественника и других метаболитов. В 1978 году удалось расшифровать структуру вещества, выделить и синтезировать цетиризин. Это был первый из

Таблица 3. Естественные метаболиты неседативных H_1 -антигистаминных препаратов

Действующее вещество	Название препаратов
Фексофенадин	«Телфаст», «Фексофаст», «Алтива»
Дезлоратадин	«Эриус», «Эдем»
Левоцетиризин	«Ксизал», «Алерон»

АГП, который возглавил группу естественных метаболитов. На протяжении более двадцати лет ученым было известно, что цетиризин — это рацемическая смесь двух изомеров (левоцетиризина и декстроретиризина), но разделить их не удавалось вплоть до 2001 года, когда после применения новой технологии наконец удалось успешно выделить энантимеры. Это был первый пример выделения активного энантиомера метаболита (цетиризина) как самостоятельного АГП. По своей сути это новое химическое вещество со своей фармакокинетикой и фармакодинамикой.

Новый препарат был назван левоцетиризином и нашел свое достойное место в арсенале врачей различных специальностей (табл. 3).

С тех пор проведено много исследований, показывающих высокую эффективность левоцетиризина при различной аллергической патологии, сочетающуюся с высоким профилем безопасности. В доступной медицинской литературе нам удалось отыскать лишь единичные случаи описания побочных эффектов у пациентов, применявших левоцетиризин, что свидетельствует о высокой степени безопасности препарата [8]. Именно поэтому на этот препарат было обращено внимание при проведении ретроспективного анализа лечения трудно поддающихся терапии пациентов.

Учитывая, что большинство симптомов крапивницы вызваны стимуляцией H_1 -рецепторов, расположенных на клетках эндотелия и нервных окончаниях, Европейский форум дерматологии (EDF)/Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) рекомендуют в качестве препаратов первой линии неседативные АГП [10].

В пользу применения именно левоцетиризина при хронической крапивнице в сравнении с другим современным неседативным H_1 -антигистаминным препаратом дезлоратадином говорят результаты недавнего исследования, в котором сравнивали эффективность влияния на симптомы хронической крапивницы четырехнедельного лечения левоцетиризином 5 мг и дезлоратадином 5 мг, применяемых пациентами один раз в сутки утром в минимальной дозе.



Рисунок. **Рекомендуемый алгоритм лечения хронической крапивницы** (EAACI/CA2 LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria)

В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании было пролечено 886 пациентов (438 — левосетиризином, 448 — дезлоратадином). Сравнивали среднюю выраженность зуда после первой и четвертой недель приема препарата, качество жизни пациентов и общее удовлетворение лечением. У каждого пациента также оценивали тяжесть и длительность зуда, количество и размер волдырей и общую итоговую оценку хронической идиопатической крапивницы (ХИК). Левосетиризин привел к более значительному снижению тяжести зуда, чем дезлоратадин, в течение первой недели лечения. Аналогичный результат был зарегистрирован на протяжении всего четырехнедельного курса терапии.

Точно также левосетиризин повысил общее удовлетворение лечением пациентов через 1 и 4 недели приема препарата в сравнении с дезлоратадином. Безопасность и переносимость оказались одинаковыми в обеих группах [10]. Этим клиническим исследованием были доказаны, несмотря на мнение многих врачей о том, что обычно применяемые H₁-антигистаминные препараты одинаково эффективны и безопасны при аллергических заболеваниях, различия фармако-

кинетических и фармакодинамических свойств антигистаминных препаратов, которые могут привести к различиям в клинической эффективности и потенциальной токсичности [10].

Согласно самым новым международным рекомендациям EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial базовой фармакотерапией хронической крапивницы следует считать раннее назначение и длительное применение неседативного H₁-антигистаминного препарата (рисунок), но не все пациенты получают ожидаемый эффект, принимая их в рекомендуемых дозах. EAACI/GA2LEN/EDF рекомендует пациентам, которые не реагируют на обычные дозировки, увеличение дозы АГП до четырехкратной суточной без ущерба для безопасности больных. Эти рекомендации основаны на клиническом опыте экспертов [6, 7, 9, 11].

Для клинической оценки этих рекомендаций было проведено двойное слепое исследование, в котором пролечено 80 пациентов с хронической крапивницей левосетиризином и дезлоратадином. Терапия начиналась в обычной суточной дозе 5 мг с последующим увеличением при необходимости до 10–20 мг в сутки, если уменьшение выраженности симптомов было недостаточным (оценивали зуд, волдыри, качество жизни, сонливость, дискомфорт пациента, безопасность лечения).

Следует сразу же отметить, что в исследовании были включены пациенты, длительно страдающие хронической крапивницей, у которых лечение обострения в течение нескольких недель не привело к положительной динамике.

У 13 больных, лечение которых было ранее неэффективным, выраженность симптомов уменьшилась при использовании обычной суточной дозы 5 мг (9 пациентов в группе левосетиризина, 4 — дезлоратадина). До включения в исследование эти пациенты получали различные антигистаминные препараты (с действующими веществами: клемастин, хлоропирамин, кетотифен, диметинден, лоратадин, фексофенадин). Таким образом, применение левосетиризина в обычной суточной дозировке принесло ожидаемый результат у 23 % пациентов, у которых отмечена устойчивость к терапии другими антигистаминными препаратами.

Положительные результаты были достигнуты у 15 пациентов, принимавших 10 мг одного из исследуемых препаратов в сутки (8 — левосетиризин, 7 — дезлоратадин) и у 6 больных, использовавших 20 мг препарата в сутки (5 и 1 соответственно). При этом из 28 пациентов, не чувствительных к 20 мг дезлоратадина, у 7 исчезли симптомы хронической крапивницы после приема 20 мг левосетиризина в сутки. Состояние ни од-

ного из 18 пациентов, резистентных к лечению 20 мг левоцетиризина, не улучшила терапия 20 мг дезлоратадина. Важным итогом исследования было установление того факта, что увеличение дозы АГП улучшало качество жизни, но не увеличивало сонливость. Увеличение дозы левоцетиризина и дезлоратадина в 4 раза уменьшает симптомы хронической крапивницы без ущерба для безопасности у 75 % пациентов с трудно поддающейся лечению хронической крапивницей [6, 7, 9, 11].

Дискомфорт уменьшился более чем на 50 % у 52, 65 и 74 % пациентов, принимавших 5, 10, 20 мг левоцетиризина и соответственно у 41, 56 и 63 % на тех же дозах дезлоратадина. Общее улучшение в группе левоцетиризина было значительно больше, чем в группе дезлоратадина ($p < 0,003$) [6, 7, 9, 11].

Цель наблюдения

Изучение эффективности применения современного неседативного антигистаминного препарата левоцетиризина дигидрохлорида (лекарственный препарат «Алерон», представленный на рынке Украины компанией «Актавис») в лечении пациентов с хронической крапивницей.

Краткая характеристика изучаемого препарата

Левоцетиризина дигидрохлорид (лекарственный препарат «Алерон», представленный на рынке Украины компанией «Актавис»), расфасован в таблетках с оболочкой в дозировке 5 мг активного вещества. Относится к фармакотерапевтической группе антигистаминных препаратов для системного применения (производные пиперазина) [4].

Фармакодинамика

Препарат является S(-) левовращающим оптическим изомером цетиризина, селективный конкурентный антагонист периферических H_1 -рецепторов (средство к которым в два раза выше, чем у цетиризина). Исследования фармакодинамики показали, что по активности, действуя в два раза меньшей дозе, чем цетиризин, он равноценен цетиризину (NB!). Эффективность и безопасность левоцетиризина продемонстрирована в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях, которые проводили у пациентов с сезонными или хроническими аллергическими ринитами, хронической крапивницей. 5 мг левоцетиризина демонстрируют примерно одинаковую терапевтическую активность с 10 мг цетиризина [4].

Левоцетиризин не влияет на длину интервала QT на электрокардиограмме, предупреждает раз-

витие и уменьшает проявления аллергических реакций, оказывает антиэкссудативное и противозудное действие. Практически не дает антихолинэргического и антисеротонинового действия, не оказывает действия на адренергические 5-HT рецепторы. В терапевтических дозах (5 мг) практически не оказывает седативного действия.

Фармакокинетика

Большинство АГП имеют хорошую липофильность, что позволяет им легко проникать сквозь клеточные мембраны, таким образом, повышая их биодоступность [9]. Левоцетиризин хорошо абсорбируется, достигает эффективных концентраций в плазме крови и начинает действовать на протяжении часа.

Прием пищи не влияет на полноту всасывания, но снижает его скорость. Пик концентрации в плазме составляет 28–50 нг/мл (после приема 5 мг). Биодоступность левоцетиризина — 97,03 %, связывание с белками плазмы — 95 %, объем распределения — 0,4 л/кг. Основным путем метаболизма является окисление, присоединение глюкозы, таурина и глутатиона с образованием меркаптуровой кислоты, которая выделяется преимущественно с мочой. Полностью выводится из организма в течение 96 часов. Период полувыведения составляет 7 часов, общий клиренс — 0,6 мл/мин/кг.

Показания к применению

Симптоматическое лечение сезонных и круглогодичных аллергических ринитов. Хроническая идиопатическая крапивница.

Стандартный режим дозирования

Принимают внутрь во время еды или натощак, запивая небольшим количеством воды, не разжевывая таблетку (она в оболочке). Взрослым и детям старше 6 лет препарат назначают в дозе по 5 мг (1 таблетка) один раз в сутки.

Противопоказания

Индивидуальная гиперчувствительность к левоцетиризину, цетиризину или его первичному соединению — гидразину.

Безопасность применения препарата в период беременности не установлена, поэтому не следует применять в этот период. Левоцетиризин проникает в грудное молоко, поэтому при необходимости применения препарата следует прекратить вскармливание грудью.

Побочные действия

Прием левоцетиризина пациенты переносят хорошо. Побочные эффекты встречаются редко,

Таблиця 4. **Оценка побочных эффектов применения левоцетиризина**

Побочный эффект	Левоцетиризин (9 человек)	Левоцетиризин (5 человек)
	Первые 2 нед по 5 мг/сут Вторые 2 нед по 10 мг/сут	Первые 2 нед по 5 мг/сут Вторые 2 нед по 20 мг/сут
Головокружение	Нет	Нет
Головная боль	Нет	Нет
Сухость во рту	2 (22,2 %)	1 (20 %)
Боль в желудке	Нет	Нет
Тошнота	1 (11,1 %)	1 (20,0 %)
Рвота	Нет	Нет
Диспепсия	Нет	Нет
Повышенная утомляемость	2 (22,2 %)	2 (40 %)
Сонливость	Нет	Нет
Астения	1 (11,1 %)	1 (20 %)
Тахикардия	Нет	Нет

возможны головная боль, боль в желудке, тошнота, рвота, диспепсия, сухость во рту, повышенная утомляемость, сонливость, астения, тахикардия. Специфического антидота к левоцетиризину не существует и в случае передозировки рекомендована симптоматическая и поддерживающая терапия, промывание желудка. Гемодиализ не эффективен.

Результаты и обсуждение

Проанализированы истории болезни 14 пациентов с трудно поддающейся лечению хронической крапивницей в анамнезе. Всем 14 пациентам, у которых отмечалось улучшение клинической картины, но симптомы хронической крапивницы не купировались в течение двух недель (сначала они получали «Алерон» (левоцетиризин) в стандартной дозе по 5 мг в сутки 2 недели), было рекомендовано повышение дозы до 10 мг в сутки в течение последующих двух недель, пока полностью не купировались симптомы хронической крапивницы. Внутри этой группы 5 человек на третьей и четвертой неделе принимали максимальную суточную дозу 20 мг в сутки (4-кратное повышение терапевтической дозы), после чего клинические проявления крапивницы полностью разрешились.

Нужно сказать, что изначально для оценки была выбрана группа пациентов, ранее неоднократно лечившихся от хронической крапивницы с переменным успехом. Причем ранее в схеме ле-

чения практиковалась смена антигистаминного препарата, если клинический эффект не был достигнут через 7–10 дней, что, на наш взгляд, не совсем клинически обосновано.

В течение четырехнедельного курса терапии была достигнута устойчивая положительная клиническая динамика в результате повышения до 2-кратной суточной дозы (10 мг) у 9 пациентов и 4-кратной суточной дозы (20 мг) «Алерона» у 5 пациентов без необходимости необоснованной замены антигистаминного препарата.

По результатам терапии отмечен полный переход в клиническую ремиссию у 12 пациентов (85,7 %), у 2 пациентов состояние улучшилось, но не была достигнута клиническая ремиссия (14,3 %) и им было рекомендовано расширение комплексной терапии хронической крапивницы.

В ходе клинического наблюдения за пациентами не зафиксированы какие-либо существенные патологические сдвиги в показателях лабораторных исследований до и после лечения (развернутый анализ крови и мочи). Также показатели биохимического анализа крови, которые характеризовали работу и состояние печени и почек, не имели патологических сдвигов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, креатинин, билирубин).

«Алерон» (левоцетиризин) пациенты переносили хорошо, случаев отказа от приема препарата не было. Полученные данные систематизированы в табл. 4.

Как видно из приведенных в табл. 4 данных, все перечисленные побочные действия при использовании левоцетиризина в суточных дозах, превышающих обычные в 2 и 4 раза, не помешали пациентам завершить курс лечения и достичь стадии клинической ремиссии.

Обращаем внимание, что рекомендуемая суточная доза левоцетиризина в Украине (согласно инструкций для применения) составляет 5 мг для пациентов старше 6 лет. В данной статье приведены собственные наблюдения по применению препарата в более высоких дозах, а также результаты исследования левоцетиризина зарубежными коллегами.

Выводы

Лечение хронической крапивницы должно быть комплексным, с учетом всех современных международных рекомендаций.

Проведен ретроспективный анализ лечения пациентов, устойчивых к лечению обычной базисной терапии хронической крапивницы левоцетиризином в дозе, превышающей рекомендуемую в 2–4 раза.

Исходя из результатов, можно рекомендовать использовать в практическом здравоохранении неседативный антигистаминный препарат левоцетиризина дигидрохлорид («Алерон», представленный на рынке Украины компанией «Актавис»), который доказал свою высокую клиническую эффективность при хронической крапивнице и низкую частоту побочных эффектов.

После лечения 14 пациентов с устойчивой к терапии хронической крапивницей в течение 4 недель «Алероном» достигнута полная клиническая ремиссия в 12 случаях (85,7 %), лишь у 2 больных с выраженной положительной динамикой клиническая ремиссия не наступила (14,3 %).

Пять пациентов с хронической крапивницей, которые не реагировали на стандартную дозировку левоцетиризина, получали дозу препарата, увеличенную до 20 мг в сутки (4-кратное повы-

шение от средней терапевтической дозы). Прием более высокой дозы левоцетиризина не привел к значительному увеличению количества и выраженности побочных эффектов. Ни у одного пациента не возникло необходимости прекратить назначенное лечение.

Заслуживают дальнейшего изучения новые международные рекомендации EAACI/CA2 LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial, согласно которым базовой фармакологической терапией хронической крапивницы является раннее назначение и длительное применение неседативного H₁-антигистаминного препарата. Если пациенты не получают ожидаемого эффекта от лечения, принимая АГП в обычной суточной дозе, EAACI/GA2LEN/EDF рекомендует увеличение дозы неседативного АГП до 4-кратной суточной без ущерба для безопасности больных.

Список литературы

1. Зайков С.В. Антигистаминные препараты: инновации в лечении больных аллергическими заболеваниями // Новости медицины и фармации.— 2009.— № 8–9 (282–283).— С. 3–4.
2. Зайков С.В. Проблемы диагностики и лечения крапивницы // Кліні. імунол., алергол., інфектол.— 2008.— № 2 (13).— С. 5–10.
3. Зайков С.В. Антигистаминные и неантигистаминные эффекты антигистаминных препаратов // Кліні. імунол., алергол., інфектол.— 2008.— № 5 (16).— С. 16–21.
4. Інструкція для медичного застосування препарату (Наказ МОЗ України 14.11.11 № 787).
5. Cuvillo L., Mullol J., Bartra J., Davila I., Jauregui I., Montoro J., Sastre J., Valero A.L. Сравнительная фармакология H₁-гистаминоблокаторов // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.— 2006.— Vol. 16 (suppl. 1).— P. 3–12.
6. Denham K.J., Boutsouki P., Clough G.F., Church M.K. Comparison of the effects of desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin // Inflamm. Res.— 2003.— Vol. 52.— P. 424–427.
7. Frossard N., Strolin-Benedetti M., Purohit A., Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine // Br. J. Clin. Pharmacol.— 2008.— Vol. 65.— P. 172–179.
8. Guptha S.D.N., Prabhakar M., Sangolli, Sacchidanand S. Fixed drug eruption due to levocetirizine // Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology (IJDVL).— 2005.— Vol. 71, N 5.— P. 361–362.
9. Popov T.A., Dumitrascu D., Bachvarova A., Bocsan C., Dimitrov V., Church M.K. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo // Inflamm. Res.— 2006.— Vol. 55.— P. 241–244.
10. Potter P.C., Kapp A., Maurer M., Guillet G., Jaian A.M., Hauptmann P. et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients // Allergy.— 2009.— Vol. 64.— P. 596–604.
11. Purohit A., Melac M., Pauli G., Frossard N. Twenty-four-hour activity and consistency of activity of levocetirizine and desloratadine in the skin // Br. J. Clin. Pharmacol.— 2003.— Vol. 56.— P. 388–394.

Б.Г. Коган, Є.А. Верба

Нові європейські підходи у терапії резистентних форм алергодерматозів

Встановлено високу ефективність неседативного антигістамінного препарату «Алерон» (левоцетиризину дигідрохлорид) у практиці лікаря-дерматовенеролога в лікуванні торпідних форм хронічної кропив'янки.

B.G. Kogan, Ye.A. Verba

New European approaches in treatment of resistant forms of allergic dermatoses

The high efficiency of non-sedating antihistamine «Aleron» (Levocetirizine dyhydrochloride) is proved in medical practice of a dermatologist for the treatment of torpid forms chronic urticaria. □

В.Н. Серов, С.А. Шаповаленко

Московский государственный медико-стоматологический университет имени Н.А. Семашко

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

Рациональная терапия вульвовагинитов смешанной этиологии и профилактика рецидивов*

Ключевые слова

Рецидивы, этиология, вульвовагиниты, профилактика.

В последние годы проблема инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов приобрела особую значимость. Это обусловлено тем, что эти болезни имеют непосредственное отношение к репродуктивной системе и, следовательно, влияют на репродуктивную функцию женщины, рождаемость и здоровье нации в целом. Инфекционная патология занимает одно из первых мест как в структуре материнской заболеваемости и смертности, так и в структуре перинатальных потерь, в значительной степени определяя заболеваемость детей первых дней жизни [1].

В структуре акушерско-гинекологической заболеваемости на первое место выходят такие вагинальные инфекции, как бактериальный вагиноз, вагинальный кандидоз, трихомонадные вагиниты. Важно иметь в виду, что с каждым годом прогрессивно увеличивается частота вульвовагинитов, цервицитов и уретритов, имеющих смешанную бактериально-грибково-трихомонадную этиологию (так называемые микст-инфекции) [7]. Эпидемиологические исследования последних десятилетий показали, что вагиниты, вызванные *Trichomonas vaginalis*, в большинстве случаев бывают ассоциированы со смешанной бактериальной и грибковой инфекцией, что зачастую является причиной неудач в лечении. Кроме того, лабораторные результаты на практике не всегда могут служить достаточным основа-

нием для принятия верного решения о выборе метода терапии. Таким образом, было сформировано современное представление о том, что понастоящему эффективное лечение вагинитов может проводиться только препаратом, обладающим одновременно трихомонацидным, бактерицидным и противогрибковым действием [5].

Попытка решения этой проблемы с помощью широкого внедрения в практику различных новейших антибиотиков не дала ожидаемых результатов и даже осложнила ситуацию: с одной стороны, появилось большое количество резистентных штаммов, не поддающихся терапии, а с другой — резко увеличилась частота развития дисбактериоза влагалища и различных дисбиотических состояний, как осложнений этой терапии. В свою очередь развитие дисбактериоза приводит к уменьшению количества лакто- и бифидумбактерий, снижению кислотности влагалищной среды, нарушению физиологических механизмов защиты и как результат — к резкому увеличению числа рецидивов заболеваний [6].

Клиническая значимость инфекционных воспалительных заболеваний женских половых органов дополнительно обусловлена целым рядом серьезных осложнений, часто возникающих при неправильном или несвоевременном проведении терапии:

- развитие спаечных процессов с формированием трубного бесплодия;
- эктопии шейки матки и различные формы дисплазий;

* Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 16. — С. 946—950.

- осложненное течение беременности (высокий травматизм в родах, послеродовой эндометрит);
- невынашивание беременности и преждевременные роды;
- интранатальное заражение плода;
- внутриутробные инфекции — причинный фактор номер один перинатальной смертности;
- послеоперационные воспалительные осложнения.

Лечение инфекционных вульвовагинитов смешанной этиологии имеет ряд трудностей:

- необходимость проведения тщательного бактериологического исследования;
- сложность в правильном выборе препарата для эффективного контроля всего комплекса смешанной патогенной флоры (лечение должно быть комплексным и направленным на все виды инфекционного возбудителя);
- необходимость не только подавления патогенной флоры, но и восстановления нормальной флоры влагалища;
- без восстановления нормоценоза влагалища отмечается высокий процент рецидивов заболевания, который может достигать 30—40 %.

Проблема совершенствования медицинской помощи женщинам, страдающим генитальной инфекцией, имеющих нарушения в репродуктивной системе, которые обусловлены воспалительными заболеваниями органов малого таза инфекционной этиологии, вошла в число наиболее важных медицинских проблем и обусловлена высоким уровнем и постоянным ростом заболеваемости, хроническим течением и недостаточно эффективной терапией.

Появление рецидивов заболевания, как осложнение неправильной терапии, приводит к снижению качества жизни больной, отнимает у врача дополнительное время, которое он должен тратить на эту больную, и ухудшает фармакоэкономические показатели лечения (происходит удлинение и удорожание курса лечения). Кроме того, отмечается переход острых форм заболевания в хронические (хронизация воспалительного процесса) и появление запущенных, длительно текущих, резистентных к терапии случаев и форм заболевания. В результате развиваются вышеупомянутые осложнения.

Многочисленные наблюдения позволили выявить основные причины рецидивов инфекционных воспалительных заболеваний. В первую очередь это:

- неполная санация влагалища (погрешности диагностики, неполный контроль за патогенной флорой, неадекватный выбор антибактериального препарата);

- низкая комплаентность лечения (больная не соблюдает предписанной врачом схемы из-за длинного курса лечения, многократности применения препарата, неудобных форм лекарственного средства и т. д.);
- дисбактериоз влагалища, как осложнение неадекватной антибиотикотерапии (восстановление нормоценоза, рН влагалищной среды и физиологического механизма защиты — непременное условие борьбы с рецидивами).

Все вышесказанное определяет требования к препарату выбора для лечения инфекционных воспалительных заболеваний, имеющих смешанную бактериально-грибково-трихомонадную этиологию. Препарат выбора должен:

- обладать широким спектром антимикробного действия (контроль над максимальным числом патогенных агентов);
- способствовать нормализации влагалищного микроценоза и не должен подавлять нормальную физиологическую флору влагалища (лактобактерии, бифидумбактерии);
- быть удобным в применении и иметь короткий курс лечения (не более недели), что позволяет больным легко соблюдать предписанную врачом схему;
- как результат вышеперечисленного, лечение препаратом выбора должно давать минимальный процент рецидивов.

Кроме вышеназванного, препарат выбора должен:

- быть не только эффективным, но и максимально безопасным, допускающим его применение, в том числе и у беременных женщин и девочек-подростков;
- иметь оптимальные фармако-экономические показатели.

С учетом вышеизложенных положений нами выбран препарат «Макмирор Комплекс» в виде вагинальных свечей и вагинального крема для местного применения и препарат «Макмирор» в виде таблеток для перорального приема.

Активно действующим веществом препарата «Макмирор» является нифуратель, обладающий широким спектром противопротозойного, противомикробного и противогрибкового действия. Препарат эффективен в отношении *Trichomonas v.*, *Gardnerella v.*, анаэробов (*Bacterioides fragilis*, *Clostridium perfringens* и др.), *Chlamidia tr.*, *Mycoplasma spp.*, а также грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов.

Наличие в препарате «Макмирор Комплекс» наряду с нифурателем нистатина обеспечивает его высокую противогрибковую активность, особенно выраженную в отношении грибов рода *Candida*. Противогрибковое действие нистатина

в данном случае усилено благодаря синергизму с нифурателем. С учетом принципов рациональной фармакотерапии нифуратель обладает очевидным преимуществом перед метронидазолом — первым системным трихомонацидным средством и традиционным препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных исключительно простейшими. Значение нифурателя в современной гинекологической практике возрастает еще больше благодаря его выраженным противогрибковым свойствам, поскольку распространенность кандидозного вагинита ассоциированного с трихомонадами среди взрослых женщин постоянно увеличивается. Многие исследователи отмечали, что после применения нифурателя в таких ситуациях не наблюдалось ни одного случая кандидоза. Нифуратель высокоактивен в отношении широкого спектра бактерий, грибков и *Trichomonas vaginalis*. Подавление *Trichomonas vaginalis* достигается при концентрации нифурателя равной 1 мкг/мл, что эквивалентно концентрации метронидазола в таких же экспериментальных условиях.

Многоцентровые клинические исследования препарата «Макмирор Комплекс», проведенные в 32 акушерско-гинекологических клиниках Швейцарии, включали 4519 больных и были посвящены изучению эффективности и безопасности препарата при лечении цервиковагинитов и вульвовагинитов смешанной этиологии, вызванных простейшими, грибками и различными видами бактериальной флоры [7]. Исследование показало высокую эффективность препарата: в 97 % случаев отмечалось полное выздоровление и только в 3 % случаев состояние больных осталось без изменений. В этих исследованиях также была подтверждена безопасность и хорошая переносимость препарата: лишь в 2 % случаев были отмечены незначительные побочные эффекты, не требующие прерывания или отмены лечения.

Многочисленными клиническими исследованиями была также доказана высокая эффективность препаратов «Макмирор» и «Макмирор Комплекс» при лечении инфекционных заболеваний смешанной грибково-бактериально-трихомонадо-хламидийной этиологии у мужчин.

Эффективность препаратов «Макмирор» и «Макмирор Комплекс» подтверждена и в целом ряде клинических исследований, проведенных в различных медицинских центрах России (Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Центральный кожно-венерологический институт РАМН, Институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, кафедра акушерства и гинекологии ФПДО МГМСУ, Клини-

ка акушерства и гинекологии ММА имени И.М. Сеченова и др.).

Большинство же современных препаратов, применяемых для лечения инфекционных вульвовагинитов у женщин и заболеваний, передающихся половым путем, у мужчин, имеют основной недостаток — узкую направленность на какую-либо одну группу возбудителей (грибки, бактерии или трихомонады). В то же время, как уже отмечалось, в большинстве случаев заболевание имеет смешанную этиологию и обусловлено присутствием возбудителей как минимум 2—3 групп. Использование этих препаратов для лечения заболеваний со смешанной этиологией не позволяет эффективно воздействовать на все виды возбудителей. В результате такого лечения имеет место высокий процент рецидивов заболевания. Именно поэтому согласно современным стандартам для лечения инфекционных воспалительных заболеваний со смешанной этиологией должны применяться препараты с широким спектром действия.

Среди применяемых для этих целей препаратов «Макмирор» и «Макмирор Комплекс» отличаются высокой эффективностью, безопасностью и оптимальными фармако-экономическими показателями.

В отличие от аналогичных препаратов «Макмирор» и «Макмирор Комплекс» не содержат антибиотиков и не вызывают дисбактериоза влагалища: по мере подавления патогенной флоры наблюдается рост лакто- и бифидумбактерий и восстановление нормоценоза влагалища и нормального уровня кислотности влагалищной среды. Поэтому после курса лечения препаратом «Макмирор Комплекс» не требуется дополнительного назначения препаратов для восстановления нормальной микрофлоры. Восстановление физиологического защитного механизма (кислая среда влагалища) обуславливает быстрое излечение и низкий процент рецидивов заболевания.

В противоположность этому препараты, содержащие антибиотики, угнетают нормальную микрофлору и требуют назначения дополнительных реабилитационных курсов (например, ацилактом, лактобактерином или бифидумбактерином). Это удлиняет общий курс лечения до 26—34 дней и увеличивает стоимость всего лечения в 2—2,5 раза.

В составе препарата «Макмирор Комплекс» отсутствуют антибиотики неомицина и полимиксина, входящие в состав других аналогичных комплексных препаратов и обладающих нейротоксическим действием, в том числе и на плод, и даже при местном применении (Ма-

териалы ВОЗ: WHO, Drug Information, 1997, 11, 1) препарат «Макмирор Комплекс» безопасен и может быть использован и во время беременности.

Таким образом, препараты «Макмирор Комплекс» могут успешно применяться для эффективного лечения инфекционных воспалительных заболеваний и профилактики рецидивов при следующих показаниях:

- Трихомонадный вульвовагинит
- Кандидозный вульвовагинит
- Бактериальный вагиноз
- Вульвовагиниты смешанной этиологии (препарат выбора для проведения эмпирической терапии)
- Санация родовых путей перед родами (профилактика интранатального заражения плода)
- Санация влагалища перед абортми и установкой ВМС.

Целью настоящего исследования явилось совершенствование метода лечения и профилактики вульвовагинитов, вызванных смешанной инфекцией.

Под наблюдением находилось 178 женщин в возрасте от 17 до 50 лет, больных вульвовагинитом и имевших не более одного полового партнера, длительно лечившихся метронидазолом. Беременность и роды в анамнезе имели 148 (83,33 %), применяли гормональную контрацепцию 105 (58,97 %), лечились по поводу анемии 71 (39,89 %), указывали на наличие инфекции мочевыводящих путей 103 (57,87 %), миомы матки у 34 (19,10 %), воспаление придатков у 94 (52,81 %), нарушения менструального цикла у 43 (24,16%), медицинские абортми у 82 (46,07 %), имели в анамнезе указание на ИППП 123 (69,10 %), длительность данного заболевания от 3 до 6 месяцев, состояли в браке 52 (66,66 %) женщины. Проведенные предварительные исследования указывали на отсутствие специфических инфекций и наличие месячного перерыва после курса антибактериальной терапии.

Клинический диагноз заболевания подтверждался при проведении лабораторных исследований для выяснения грибковой, протозойной или бактериальной этиологии, определения кислотности влагалища.

Интенсивность признаков, симптомов и характер вагинальных выделений оценивались по полуколичественной рейтинговой шкале, при которой сильно выраженные симптомы определялись, как три балла, выраженные симптомы — два балла, слабая симптоматика — один балл и отсутствие симптомов — ноль баллов.

До лечения объективные симптомы выражались наличием эритемы у 75 (42,13 %), отека слизистой влагалища у 159 (89,33 %), вагиналь-

ными выделениями у 173 (97,19 %). Из субъективных признаков отмечались зуд у 98 (55,06 %), жжение у 64 (35,96 %), дизурия у 41 (23,03 %), диспареуния у 22 (12,36 %) женщин.

Лечение проводилось препаратом «Макмирор Комплекс 500» в виде свечей, которые вводились глубоко во влагалище на ночь в течение 8 дней.

Для полового партнера рекомендовалось применение крема «Макмирор Комплекс», а при трихомониазе перорально «Макмирор».

Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике симптомов, результатов гинекологического осмотра и лабораторных исследований вагинальных выделений через 10 дней и спустя 1—3 месяца после лечения.

Возбудителями вульвовагинита при макроскопическом и культуральном исследовании влагалищной секреции оказались: грибы у 24 (13,48 %), бактериальная инфекция у 26 (14,61 %), трихомонадная инфекция у 37 (20,79 %), ассоциации грибов с бактериями у 62 (34,83 %), грибов с трихомонадами у 29 (16,29 %).

На фоне проводимого лечения средняя интенсивность объективных и субъективных симптомов снижалась к 3—4 суткам.

Так, явления отека слизистых исчезали у 174 (97,75 %), количество вагинальных выделений не превышало нормы у 163 (91,57 %), явления эритемы регистрировались у 4 (2,28 %), зуд у 6 (3,37 %), жжение у 7 (3,93 %), дизурические явления у 3 (1,69 %), диспареуния у 2 (1,12 %).

Выраженность выделений по данным рейтинговой шкалы до лечения в три балла оценивалась у 157 (88,20 %), два балла у 14 (7,86 %), один балл у 3 (1,68 %) и ноль баллов у 4 (2,25 %) женщин.

Кислотность влагалища, определяемая до, во время и после лечения, достоверно изменялась (при этом показатель рН снижался с 5,49 ед. до 4,34 к моменту окончания лечения) и не превышала величины 4,37 после трех менструальных циклов.

В процессе лечения применение препарата приводило к незначительному снижению интенсивности жжения у 3 (1,69 %) пациенток, вагинальных выделений у 2 (1,12%), зуда у 1 (0,56%), сухости во влагалище у 5 (2,81 %) женщин перименопаузального периода, что, как мы полагаем, было в большей мере обусловлено гормональной перестройкой и отсутствием рациональной терапии климактерических расстройств.

Проводимое лечение не оказывало негативных влияний на менструальную функцию пациенток как во время, так и после лечения.

Наши наблюдения, которые подтверждают исследования, проведенные [2—4], показали высокую эффективность препарата «Макмирор

Комплекс» (его составляющие — нифуратель и нистатин, взаимодействуя между собой, значительно усиливают как противогрибковое, так и антитрихомонадное действие) при лечении 66 (37,08 %) пациенток с наличием трихомонадной инфекции. Прежде они длительно и безуспешно лечились метронидазолом и у них диагностировалось развитие перекрестной устойчивости не только к метронидазолу, но и к другим препаратам данной группы.

По окончании лечения в течение 8 суток полное выздоровление наблюдалось у 154 (86,52 %) пациенток, значительное улучшение состояния у 20 (11,24 %), а у 4 (2,25 %) не отмечалось изменений состояния по сравнению с начальным этапом.

Выраженность выделений по рейтинговой шкале в три балла оценивалось у 6 (3,37 %), два балла у 5 (2,81 %), один балл у 37 (20,79 %) и ноль баллов у 130 (73,03 %) женщин.

Через месяц от начала первого курса лечения у 24 (13,48 %) пациенток был проведен повторный курс лечения «Макмирор Комплексом», который исключал нарушения технологии приема препарата. Выздоровление регистрировалось у 17 (9,55 %), значительное улучшение состояния — у 2 (1,12 %), а 5 (2,81 %) пациенток не явились для проведения контрольных исследований.

Выводы

Терапия, проводимая в течение 8 дней с применением комбинации нифурателя и нистатина,

проведенная у 178 пациенток, привела к полному излечению у 154 (86,52 %) пациенток, значительному улучшению состояния у 20 (11,24 %).

Проведение повторного курса у 24 (13,48 %) привело к выздоровлению 17 (9,55 %) и значительному улучшению у 2 (1,12 %) женщин.

Лечение таким комбинированным препаратом не только приводит к исчезновению возбудителя заболевания, но и способствует разрыву порочного круга перехода бактериальной или протозойной инфекции в микоз и обратно с возможным изменением физиологической флоры. Подобное состояние возникает при применении других противобактериальных или трихомонацидных препаратов.

В результате применения препарата «Макмирор Комплекс» к концу курса лечения не только достигается полная санация влагалища от смешанной патогенной инфекции, но и создавались условия для восстановления нормоценоза влагалищной среды у 163 (91,57 %) женщин, о чем свидетельствовало восстановление нормальной концентрации лактобациллы и рН влагалищного содержимого.

Применение препарата не требовало проведения реабилитационных курсов эубиотиками при отсутствии рецидивов заболевания.

Препарат обладает высокой степенью безопасности и переносимости при незначительной частоте 5 (2,81 %) относительных неудач.

Статья предоставлена
ООО «Дилео Фарма» Украина

Список литературы

1. Серов В.Н., Жаров Е.В., Воронин А.А., Чантурия Н.Г. Вагиниты смешанной этиологии: рациональная терапия и профилактика рецидивов // Ж. АГ-инфо.— 2001.— № 2.— С. 8—10.
2. Evans D.A., Catterall R.D. Nifuratel compared with metronidazole in the treatment of trichomonal vaginitis // Brit. Med. J.— 1970.— P. 335.
3. Baron A. Roznicz miedzy leczeniem ogolnym i skojarzonym rzesistkowicy za pomoka metponidasolu i nifuralu // Wiad. Parazytol.— 1973.— Vol. 19 (2).— P. 511.
4. Schmidt H. Treatment of vaginal trichomoniasis and micosis with nifuratelin // F. Med. P. Periti, Firenze, Italy.— 1973.— Vol. 119.
5. Cagnazzo G., Schonauer S., Minielli A., Vitolo F. Indagine policentrica sull'eziopatogenesi delle affezioni cervico-vaginalis e loro trattamento // G. Ital. Ostet. Ginec.— 1980.— Vol. 2.— P. 5—9.
6. Fiorucci G.C., Pagani E., Oriassino R., Dapiran D. Eziopatogenesi e diagnosi microbiologica // Minerva Ginecol.— 1986.— Vol. 31.— P. 38.
7. Бальмер Дж.А. и Группа мультицентрового исследования. Комбинация нифурателя и нистатина (Макмирор Комплекс) в лечении вульвовагинитов, вызванных смешанной грибковой, бактериальной и трихомонадной инфекцией // Милан, Италия.— 1995.— С. 59—73. □

H.Chr. Korting¹, P. Kiencke², S. Nelles², R. Rychlik²

¹ Клиника и поликлиника дерматологии и алергологии, Мюнхенский университет Людвига-Максимилиана, Мюнхен, Германия

² Институт экономики эмпирического здравоохранения, Буршайд, Германия

Сравнимые эффективность и безопасность различных топических препаратов тербинафина в лечении грибковых заболеваний стоп независимо от режима терапии

Результаты метаанализа*

Грибковые заболевания стоп (ГЗС) — распространенные контагиозные заболевания [8]. Эти инфекции стоп вызывают дерматофиты. ГЗС характеризуются поражениями кожи между пальцами с возможным распространением на латеральные поверхности и ступни. Такие поражения являются хорошим индикатором возможных осложнений, в частности целлюлита ног и онихомикоза [4, 17]. Традиционное лечение ГЗС предполагает от одного до нескольких применений в сутки топических противогрибковых средств в течение 1—4 недель в зависимости от противогрибкового препарата [24].

Существует два типа противогрибковых препаратов: фунгицидные и фунгистатические. Фунгицидные препараты, включая аллиламины, уничтожают грибковые организмы (обычно разрушая их клеточные мембраны), в то время как фунгистатические препараты, включая имидазолы и триазолы, ингибируют рост грибов. В целом фунгицидные препараты более эффективны, чем фунгистатические. Действие всех противогрибковых препаратов не должно наносить существенного вреда организму человека.

Существующие классы топических противогрибковых препаратов для лечения ГЗС в первую очередь включают:

1. Представителей группы имидазолов (клотримазол, бифоназол, миконазол). Они ингибируют фермент 14 α -деметилазу, которая превращает ланостерол в эргостерол и поэтому необходима для синтеза клеточной мембраны гриба. Механизм действия имидазолов является преимущественно фунгистатическим против широкого спектра патогенов.

2. Аллиламины (тербинафин, нафтифин, бутенафин). Они также воздействуют на синтез эргостерола, что заключается в ингибировании фермента скваленэпоксидазы. Это приводит к токсической аккумуляции сквалена и фунгицидному действию против дерматофитов (первоочередного целевого патогена при ГЗС) и плесневых грибов. Тербинафин действует против дрожжевых грибов фунгицидно или фунгистатически в зависимости от штамма.

На сегодняшний день топический тербинафин существует в виде крема (наиболее распространенная форма), геля-эмульсии, раствора, а также новейшей формы — пленкообразующего раствора (ПОР), разработанного недавно для однократного лечения ГЗС. Для достижения эффективности 1 % ПОР тербинафина в условиях ГЗС активное вещество следует нанести на роговой слой, которое должно оставаться в нем в течение достаточного времени и в необходимой концентрации, чтобы уничтожить патоген, вызывающий заболевание. Это и происходит в данном случае: ПОР тербинафина наносится быстро

* American Journal of Clinical Dermatology.— 2007.— Vol. 8 (6).— P. 357—364. 1175-0561/07/0006-0357/\$44.95/0.
Друкується зі скороченнями.

и в большом количестве, остается на коже длительное время, что способствует поддержанию фунгицидной концентрации в роговом слое до 13 дней [11].

Опубликовано множество клинических исследований по оценке эффективности и безопасности топического тербинафина. Они включают различные лекарственные формы, лечение разной длительности, начиная с однократной дозы до применения в течение 4 недель, а также использование 1 или 2 раза в сутки. Два систематических обзора литературы посвящены топической противогрибковой терапии тербинафином [9, 12], однако подробный метаанализ до сегодняшнего дня не проведен.

Цель исследования — метаанализ доступных данных относительно эффективности и безопасности топической терапии тербинафином в лечении ГЗС с помощью различных форм и режимов лечения по сравнению с плацебо или активным контрольным лечением (например, другим противогрибковым средством).

Методы

Стратегия исследования

Для систематического поиска литературы за 1990—2006 гг. использовали следующие базы данных: Кокрановская база данных систематических отчетов; Medkat; база данных резюме обзоров и эффектов Национального здравоохранительного сервис-центра обзоров и распространения; Кокрановская база данных CENTRAL; MEDLINE; MEDLINE Alert; Международная база данных резюме фармацевтических исследований; BIOSIS Previews; EMBASE; EMBASE Alert; сервис Derwent Drug File и SciSearch. Дополнительный поиск библиографии всех идентифицированных документов был осуществлен вручную. Языковые ограничения отсутствовали.

Критерии выбора

Рассматривали все рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых оценивали топическое лечение ГЗС у людей. В метаанализ были включены только РКИ, в которых оценивали тербинафин (крем, эмульсию-гель, раствор и ПОР) по сравнению с плацебо или активным контрольным лечением.

Выборка данных и качество исследований

Выборку структурированных данных из выбранных статей осуществляли независимо два исследователя (SN, PK) для подтверждения соответствия критериям метаанализа, оценки качества исследований и выборки данных с помощью спе-

циально разработанной формы. Оба исследователя учитывали следующие критерии: тип исследования (то есть фаза клинической разработки), дизайн, уровень доказательности данных, время воздействия, применяемые дозировки, форма(ы) препарата(ов), препарат сравнения с тербинафином, критерий включения пациентов, описание популяции исследования, случаи выхода из исследования, результаты для каждой из групп относительно начала исследования, последующая оценка показателей клинического излечения, показателей микологического излечения и нежелательных явлений, статистические методы и оценка пояснительной записки.

Конечные точки

Микологическое излечение, которое определяли как отрицательный тест с гидроксидом калия и отрицательный результат анализа на грибковые культуры через 6 недель, было наиболее частым первичным параметром эффективности в выбранных исследованиях. Показатель клинического излечения, для оценки которого использовали шкалу симптомов, включавшую оценку эритемы, пустул, корок, зуда, шелушения и везикуляции, обычно выступал вторичным параметром эффективности. Среди зафиксированных нежелательных явлений, связанных с лечением, отмечали зуд, сухость, жжение, раздражение и экзему.

Статистический анализ

Результаты относительно эффективности и безопасности в двоичные данные (количество излеченных и неизлеченных пациентов) для всех выбранных популяций трансформировали с целью определения относительного риска (ОР) для лечения ГЗС тербинафином по сравнению с плацебо или активным контрольным лечением.

Расчеты в рамках метаанализа проводили с помощью Stata™ Version 8.2 (StataCorp, College Station, Texas, США) для двоичных результатов. Рассчитывали ОР при 95 % CI для выбранных показателей излечения (микологическое и клиническое излечение) после 6 недель лечения, а также для зафиксированных нежелательных явлений, вместе со значениями P. Анализ гетерогенности для анализа групп и подгрупп проводили с помощью коэффициента I². В случае гетерогенности эффектов объединенных исследований (I² > 50 %) оценивали объединенные ОР для моделей случайных эффектов (DerSimonian и Laird), а не моделей фиксированных эффектов (Mantel-Haenszel statistics). Для графического представления гетерогенности эффектов были созданы диаграммы.

Результаты

В целом в 19 контролируемых клинических исследованиях рандомизированы 2899 пациентов. Оценка эффективности была возможна в подгруппе 2328 пациентов, что подразумевает показатель прерывания лечения 19,7 %.

В 9 РКИ тербинафин (1 % тербинафин крем, раствор, гель и ПОР) сравнивали с плацебо [6–8, 10, 13, 15, 19, 20, 22]. Режимы лечения варьировали от однократной дозы до применения в течение 4 недель, а также от 1 до 2 раз в суткам. В 10 РКИ сравнивали тербинафин с активным контрольным лечением: азолами — клотримазолом [2, 5, 16, 21], миконазолом [14, 25] и бифоназолом [18, 26], а также аллиаминами — бутенафином [23] и нафтифином [1].

Интересно, что средняя длительность лечения тербинафином во всех исследованиях составляла 1,74 недели (SD ± 1,1), медиана — 1 неделя. Средняя длительность активного контрольного лечения составляла 2,63 недели (SD ± 1,4), медиана — 2 недели (t-тест для неравных переменных: df = 1094, 22; t = 14 197; p < 0,0001).

Показатели микологического и клинического излечения

Тербинафин по сравнению с плацебо

По сравнению с таковым для плацебо показатель микологического излечения при применении тербинафина был существенно выше (объединенный ОР 3,173; 95 % CI 2,67, 3,77; p < 0,001; n = 987; I² = 0 %). Показатель клинического излечения тербинафином также был существенно выше такового при применении плацебо (объединенный ОР 2,75; 95 % CI 2,32, 3,24; p < 0,001; n = 986; I² = 84,7 %).

Тербинафин по сравнению с активным контрольным лечением

Несмотря на существенную гетерогенность в данных результатах показатель микологического излечения при применении тербинафина был выше, однако статистически не значимо, чем таковой для активного контрольного лечения (объединенный ОР 1,03; 95 % CI 0,98, 1,07; p < 0,423; n = 1341; I² = 60,0 %).

Показатель клинического излечения также продемонстрировал несущественное преимущество тербинафина по сравнению с активным контрольным лечением (объединенный ОР 1,09; 95 % CI 1,04, 1,16; p = 0,11; n = 1341; I² = 68,3 %). В этих результатах также наблюдалась существенная гетерогенность.

В одном из исследований [18] получены необычные результаты — показатель клинического

излечения для тербинафина 1 % крема (80,1 %) был существенно выше, чем таковой для бифоназола (31,3 %), даже несмотря на то, что показатель микологического излечения был существенно ниже (11,5 и 50,0 % соответственно).

Формы тербинафина

Для микологического излечения различия эффектов для разных форм тербинафина по сравнению с плацебо были минимальными (в целом: ОР 3,04; 95 % CI 2,57, 3,60; 1 % крем: ОР 3,01; 95 % CI 2,33, 3,89; 1 % эмульсия-гель: ОР 2,42; 95 % CI 1,29, 4,54; 1 % ПОР: ОР 3,34; 95 % CI 2,41, 4,63). Общий тест на гетерогенность между подгруппами продемонстрировал Q = 0,85, df = 2, p = 0,652. Сравнимую тенденцию наблюдали для клинического излечения (в целом: ОР 2,78; 95 % CI 1,75, 4,40; 1 % крем: ОР 2,63; 95 % CI 1,43, 4,85; 1 % эмульсия-гель: ОР 2,08; 95 % CI 0,10, 4,33; 1 % ПОР: ОР 3,74; 95 % CI 2,53, 5,52). Общий тест на гетерогенность между подгруппами был значимым (Q = 14,06, df = 2, p = 0,001).

Нежелательные явления

Количество зафиксированных нежелательных явлений (НЯ) при применении плацебо было низким. Сообщения об НЯ в различных РКИ были разными: в 9 исследованиях зафиксировано минимум 1 НЯ [5–7, 13, 15, 16, 20–22], в 10 исследованиях НЯ не выявлены [1–3, 10, 14, 18, 19, 23, 25, 26]. Риск развития НЯ при применении тербинафина (все формы) был сравним с таковым плацебо (ОР 1,34; 95 % CI 0,74, 2,41; p = 0,34). Между тербинафином и активным контрольным лечением существенные различия не отмечены (ОР 1,084; 95 % CI 0,70, 1,68; p = 0,72).

Обсуждение

Метаанализ демонстрирует, что применение топического тербинафина (все лекарственные формы) в терапии ЗГС эффективно и хорошо переносится. Осуществлена возможность объединения результатов 19 РКИ и установления синтезированных относительных рисков. Вероятность микологического излечения тербинафином была примерно в три раза больше, чем таковая при применении плацебо. Кроме того, показатель вероятности клинического излечения был также примерно в три раза выше для тербинафина, чем таковой для плацебо. Показатели микологического и клинического излечения при применении тербинафина были сравнимы с таковыми для других противогрибковых препаратов. Однако средняя длительность лечения тербинафином (1 неделя) была в два раза меньше таковой для терапии другими противогрибковыми

средствами (2 недели). Таким образом, лечение тербинафином привело к достижению показателей микологического и клинического излечения, сравнимых с таковыми для других противогрибковых препаратов, при значительно меньшей длительности применения. Несмотря на то, что эти сравнимые показатели излечения следует рассматривать с учетом возможных различий в диагностических параметрах (клинических и лабораторных), они, очевидно, не повлияют на достоверность протокола, согласно которому отбрасывали документы для оценки.

Существенные различия в отношении эффективности и безопасности для различных форм или длительности лечения тербинафином не обнаружены. Следует отметить, что однократное применение тербинафина в виде 1 % ПОР обеспечивало аналогичные показатели микологического и клинического излечения, как и другие формы тербинафина, которые применяли более часто и в течение более длительного времени. Эффективность однократного приема 1 % ПОР тербинафина можно объяснить его фармакокинетическим профилем [11]. После однократного применения время пребывания 1 % ПОР тербинафина на поверхности кожи составляет до 96 часов по сравнению с 12 часами для 1 % крема тербинафина. Средняя длительность воздействия тербинафина на роговой слой (площадь под кривой концентрация-время) после применения 1 % ПОР тербинафина сравнима с таковой после применения 7 эквивалентных доз крема, при этом его количества достаточно для уничтожения патогенов в течение всего их жизненного цикла. Период полувыведения существенно больший для 1 % ПОР (162 часа), чем 1 % крема (68 часов). Тербинафин остается на роговом слое через 13 дней после нанесения 1 % ПОР, что дает препарату время для оказания терапевтического

действия. Таким образом, фармакокинетический профиль 1 % ПОР тербинафина показывает, что однократное применение этой формы высокоэффективно в отношении обеспечения нахождения тербинафина на коже по сравнению с кремом и поддерживает рациональность применения такого режима в лечении ГЗС.

Однократное применение 1 % ПОР тербинафина представляет собой особый интерес, так как существующее на сегодняшний день лечение ГЗС требует многократного применения 1–4 недели. Важно отметить, что однократное использование ПОР отличается от применения ранее разработанных форм еще и тем, что следует лечить обе ноги, включая ступни, независимо от наличия поражений кожи. Тем не менее представляется важным сравнение результатов этого лечения с таковыми для традиционной терапии, так как клиническая проблема, то есть ГЗС, идентична. Вероятнее всего, пациенты предпочитают режим топической терапии, которого легко придерживаться и который предлагает удобство однократной дозы, в отличие от режима, требующего нанесения препарата 1 или 2 раза в сутки в течение 1–4 недель. Улучшение комплаенса пациентов может помочь в борьбе с ГЗС, распространенность которых на сегодняшний день достигает эпидемических масштабов.

Выводы

Топическое применение тербинафина является эффективным и демонстрирует хорошую переносимость в лечении ГЗС. Новый 1 % ПОР тербинафина для однократного применения обеспечивает хорошую эффективность и безопасность, аналогичные таковым для других топических форм тербинафина с многократным применением, что может помочь улучшить комплаенс при ГЗС.

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

Список литературы

1. Ablon G., Rosen T., Spedale 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. Bergstresser P.R., Elewski B., Hanafin J.M. 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. Derm.*— 1993.— Vol. 28.— P. 648–651.
3. Berman B., Ellis C., Leyden J. et al. Efficacy of a 1-week, twice daily regimen of terbinafine 1 % cream in the treatment of interdigital tinea pedis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1992.— Vol. 26.— P. 956–960.
4. Bjornsdottir S., Gottfredson M., Thorisdottir A.S. et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case control study // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 41.— P. 1416–1422.
5. Evans E.G.V., Dodman B., Williamson D.M. et al. Comparison of terbinafine and clotrimazole in treating tinea pedis // *BMJ.*— 1993.— Vol. 307.— P. 645–657.

6. Evans E.G.V., James I.G.V., Joshipura R.C. Two-week treatment of tinea pedis with terbinafine (Lamisil) 1 % cream: a placebo controlled study // *J. Dermatol. Treat.*— 1991.— Vol. 2.— P. 95–97.
7. Feuilhade de Chauvin M., Viguie-Vallanet C., Kienzler J.L. et al. Novel, single-dose, topical treatment of tinea pedis using terbinafine: results of a dose-finding clinical trial. *Mycoses (Online Early Articles)* [online]. Available from URL: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0507.2007.01429.x> [Accessed 2007 Oct 12].
8. Foster K.W., Ghannoum M.A., Elewski B.E. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002 // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 50.— P. 748–752.
9. Hart R., Bell-Syer 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.
10. Hollmen K.A., Kinnunen T., Kiistala U. et al. Efficacy and tolerability of terbinafine 1% emulsion gel in patients with tinea pedis // *Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2002.— Vol. 16.— P. 81–94.
11. Kienzler J.-L., Queille-Roussel C., Mugglestone C. et al. Stratum corneum pharmacokinetics of the antifungal drug, terbinafine, in a novel topical formulation, for single dose application in dermatophytoses // *Curr. Med. Res. Opin.* In press.
12. Korting H.C., Kresimon J., Rychlik R. Vergleichende Bewertung der Wirkung und klinischen Wirksamkeit von terbinafinhaltigen und bifonazolhaltigen Topika bei der Behandlung der Fußmykose // *Akt Dermatol.*— 2004.— Vol. 30.— P. 210–217.
13. Korting H.C., Tietz H.J., Bräutigam M. et al. One week terbinafine 1 % cream (Lamisil®) once daily is effective in the treatment of interdigital tinea pedis: a vehicle controlled study // *Med. Mycol.*— 2001.— Vol. 39.— P. 335–340.
14. Leenutaphong V., Tangwiwat S., Muanprasat C. et al. Double-blind 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.
15. Ortonne J.P., Korting H.C., Viguie-Vallanet C. et al. Efficacy and safety of a new single-dose terbinafine 1 % formulation in patients with tinea pedis (athlete's foot): a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2006.— Vol. 20.— P. 1307–1313.
16. Patel A., Brookman S.D., Bullen M.U. et al. Topical treatment of interdigital tinea pedis: terbinafine compared with clotrimazole // *Austr. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 40.— P. 197–200.
17. Roujeau J.C., Sigurgeirsson B., Korting H.C. et al. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study // *Dermatology.*— 2004.— Vol. 209.— P. 301–307.
18. Sanchez Carazo J.L., Fuente C., Oliver V. et al. Estudio comparativo de terbinafina vs. bifonazol crema al 1 % en aplicación única diaria en tina pedis // *Actas Dermo-Sif.*— 1994.— Vol. 85.— P. 388–394.
19. Savin R., Atton S.V., Bergstreser 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.
20. Savin R.C. Treatment of chronic tinea pedis (athlete's foot type) with topical terbinafine // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1990.— Vol. 23.— P. 786–789.
21. Schopf R., Hettler O., Bräutigam 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.
22. Smith E.B., Noppakun N., Newton R.C. A clinical trial report of topical terbinafine (a new allylamine antifungal) in the treatment of tinea pedis // *J. Am. Acad. Derm.*— 1990.— Vol. 23.— P. 790–794.
23. Syed T.A., Hadi S.M., Qureshi Z.A. et al. Butenafine 1 % versus terbinafine 1 % cream for the treatment of tinea pedis: a placebo-controlled, double-blind, comparative study // *Clin. Drug. Invest.*— 2000.— Vol. 19.— P. 393–397.
24. Tosti A., Hay R., Arenas-Guzman R. Patients at risk of onychomycosis risk factor identification and active prevention // *J. EADV.*— 2005.— Vol. 19 (suppl. 1).— P. 13–16.
25. Vermeert 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.
26. 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. Dermatol. Treat.*— 1997.— Vol. 8.— P. 225–227.

H.Chr. Korting, P. Kiencke, S. Nelles, R. Rychlik

Порівнювані ефективність і безпечність різних топічних препаратів тербінафіну в лікуванні грибкових захворювань стоп незалежно від режиму терапії

Результати метааналізу

Це дослідження є першим метааналізом наявних даних про ефективність (показники клінічного і мікологічного вилікування) і безпечність (небажані явища) всіх топічних форм тербінафіну при грибкових захворюваннях стопи (ГЗС).

Міжнародний систематичний пошук літератури у 12 електронних базах даних (зокрема MEDLINE, EMBASE і Кокранівської) з використанням стратегії пошуку заданих змінних проведено в березні 2006 року. До метааналізу було включено лише рандомізовані контрольовані дослідження, в яких тербінафін застосовували для топічного лікування ГЗС порівняно з плацебо або активною контрольною терапією. Охоплено дослідження всіх топічних препаратів тербінафіну, частоти їх застосування і тривалості лікування.

Зі 100 ідентифікованих статей, опублікованих з 1990 до 2006 року, 19 відповідали критеріям аналізу. У ці дослідження було залучено 2899 пацієнтів з клінічним і мікологічним діагнозом ГЗС (9 плацебо-контрольованих та 10 активно контрольованих).

Аналіз ефективності продемонстрував, що показник мікологічного вилікування був істотно вищим у випадках застосування тербінафіну порівняно з плацебо (відносний ризик (ВР) 3,17; $p < 0,001$). Істотних відмінностей в ефективності різних препаратів тербінафіну, тривалості лікування і частоті застосування не виявлено. Було отримано порівнювані результати щодо показника клінічного вилікування для тербінафіну і плацебо (ОР 2,75; $p < 0,001$). Порівняння ефективності тербінафіну та активного контрольного лікування продемонструвало несуттєві відмінності на користь тербінафіну за показниками мікологічного (ОР 1,03; $p = 0,423$) і клінічного вилікування (ОР 1,09; $p = 0,11$). Середня тривалість терапії також була меншою для тербінафіну (1 тиждень), ніж для активного контрольного лікування (2 тижні).

Аналіз плацебоконтрольованих досліджень не виявив істотних відмінностей щодо ризику розвитку небажаних явищ для тербінафіну порівняно з плацебо (ОР 1,34; $p = 0,34$). Також не було істотних відмінностей за розвитком небажаних явищ для тербінафіну і активного контрольного лікування (ОР 1,08; $p = 0,72$).

Тербінафін переноситься добре у вигляді всіх фармацевтичних форм. Крім того, він високоефективний при ГЗС незалежно від лікарської форми, тривалості й частоти застосування, враховуючи й одноразовий режим лікування, що з'явився недавно. Також тербінафін має перевагу над іншими протигрибковими препаратами за тривалістю терапії.

H.Chr. Korting, P. Kiencke, S. Nelles, R. Rychlik

Comparable Efficacy and Safety of Various Topical Formulations of Terbinafine in Tinea Pedis Irrespective of the Treatment Regimen: Results of a Meta-Analysis

The present study is the first meta-analytic evaluation of the available data on the efficacy (clinical and mycologic cure rates) and safety (adverse events) of all topical forms of terbinafine for the treatment of tinea pedis.

An international, systematic literature search of 12 electronic databases (including MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases) using a pre-specified search strategy was conducted in March 2006. This meta-analysis included only randomized controlled trials in which terbinafine had been used for topical treatment of tinea pedis in comparison with placebo or an active control. Studies of all available topical formulations of terbinafine, frequencies of application, and durations of treatment were included.

Of 100 identified articles published between 1990 and 2006, 19 met the criteria for analysis. These 19 studies involved 2899 patients with clinical and mycologic diagnoses of tinea pedis (nine placebo-controlled trials and ten active-controlled trials).

Efficacy analysis demonstrated that the mycologic cure rate was significantly superior with terbinafine compared with placebo (relative risk (RR) 3.17; $p < 0.001$). No significant differences in efficacy were found amongst different formulations of terbinafine, treatment durations, or frequencies of application. Comparable results were obtained with respect to clinical cure rate for terbinafine compared with placebo (RR 2.75; $p < 0.001$). Comparison of the efficacy of terbinafine versus active control indicated a non-significant difference in favor of terbinafine with regard to mycologic cure rate (RR 1.03; $p = 0.423$) and clinical cure rate (RR 1.09; $p = 0.11$). The median duration of treatment was also shorter with terbinafine (1 week) compared with active controls (2 weeks).

Analysis of the placebo-controlled studies showed that there was no significant difference in the risk of adverse events with terbinafine compared with placebo (RR 1.34; $p = 0.34$). Likewise, no significant differences in adverse events were found between terbinafine and active controls (RR 1.08; $p = 0.72$).

Terbinafine is very well tolerated in any topical pharmaceutical formulation and also has high efficacy as a cure for tinea pedis, irrespective of type of pharmaceutical formulation, treatment duration, and frequency of application, including the recently established one-shot regimen. In addition, terbinafine has an apparently unique advantage over other antifungal agents with respect to the required duration of treatment for tinea pedis. □

За матеріалами зарубіжних наукових видань

Ризик серцево-судинних захворювань у хворих на псоріаз

Tablazon, Ingrid L.D.; Al-Dabagh, Amir; Davis, Scott A.; Feldman, Steven R. // American Journal of Clinical Dermatology.— 2013 (Febr).— Vol. 14, iss. 12.— P. 1—7.

Псоріаз є запальним автоімунним захворюванням, що уражує насамперед шкіру. Нещодавно псоріаз та спосіб життя і харчові звички, що супроводжують його, були пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Автори розглянули зв'язок між захворюваністю на серцево-судинні захворювання і псоріаз та наслідки можливих варіантів лікування псоріазу щодо ризику виникнення серцево-судинної патології. Виявлено, що чинники як просто наявності псоріазу, так і залежності від тяжкості його перебігу впливають на ризик супутніх серцево-судинних захворювань. 40 % хворих на псоріаз мали ознаки метаболічного синдрому, тоді як серед осіб без псоріазу цей показник становив 23 %. Рівні частоти фіб-

риляції передсердь корелюють із тяжкістю псоріазу. Дослідження також демонструють збільшення ризику розвитку інфаркту міокарда, атеросклерозу, інсульту та інших серцевих і судинних захворювань. Точні механізми цього зв'язку ще не відомі, однак, можливо, певну роль відіграють психологічні чинники та деякі спільні ланки патогенезу атеросклерозу і псоріазу. Оскільки ризик серцево-судинних захворювань збільшується з посиленням тяжкості перебігу псоріазу, лікування його повинно супроводжуватися терапією супутніх захворювань. Останні настанови Національного фонду псоріазу (National Psoriasis Foundation, NPF) містять рекомендації з відповідного догляду за пацієнтами.

Нові способи самостійного скринінгу пацієнтами для виявлення меланоми

За даними сайтів <http://www.uofmhealth.org>, <http://www.skinscanapp.com>.

Дослідники з University of Michigan представили UMSkinCheck — безплатну і просту програму, призначену для людей, у яких потенційно може розвинути рак шкіри. Вона доступна для користувачів iPhone та iPad. Ця програма головним чином призначена для самостійного обстеження шкіри, а також фотографування її проблемних ділянок. Фотографії зберігаються в пам'яті пристрою, їх можна показати лікареві й порівняти з попередніми знімками. Майкл Сейбел, доцент кафедри хірургії медичної школи University of Michigan і провідний лікар проекту зі створення цієї програми, заявив: «Фотографування всього тіла — добре відомий метод обстеження пацієнтів. Однак він вимагає професійного фотографа, не завжди покривається страховкою і не всім може бути зручним. Сьогодні, коли люди мають доволі якісні камери у своїх смартфонах, зручніше робити таке обстеження в себе вдома». Як свідчать результати дослідження University of Michigan Health System, щороку понад двом мільйонам людей лише у США діагностують

рак шкіри і приблизно 50 тис. з них — меланому. Розробники UMSkinCheck вважають, що регулярний огляд шкіри може допомогти людям виявляти рак раніше. Додаток також містить калькулятор ризику появи раку шкіри.

Звісно, в UMSkinCheck є альтернативи. Наприклад, віднедавна доступна для скачування програма Skin Scan. Вона пропонує користувачам фотографувати свої родимки та інші підозрілі ділянки тіла, а після цього закачує фотографії на сервер Skin Scan для аналізу. Далі програма виставляє рейтинг ризику й спеціально вказує на аномалії, які вдалося виявити під час «обстеження».

Однак такі програми не здатні діагностувати рак шкіри. Як стверджують розробники, програма не замінить лікаря — вона передбачає появу злоякісної пухлини лише з точністю до 70 %, тоді як у фахівців цей показник становить 85 %. Цінність таких програм у тому, що вони дають змогу вчасно запідозрити розвиток хвороби та звернутися до лікаря.

Зміни настрою, депресії та суїцидальні ризики в процесі лікування ізотретиноїном: проспективне дослідження

Zuzana Nevoralova, Dagmar Dvorakova // International Journal of Dermatology.— 2013.— Vol. 52, iss. 2.— P. 163—168.

Серед небажаних ефектів препаратів ізотретиноїну — одного з ретиноїдів — виявлено депресію та перепади настрою. Загалом проведено чимало досліджень з використанням цієї субстанції, і в більшості випадків жодного значного вияву депресії не зафіксовано. Для подальшого вивчення питання у проспективному неконтрольованому дослідженні оцінювали зміни настрою і суїцидальну схильність у пацієнтів, що приймали ізотретиноїн. Усі залучені в дослідження 100 осіб заповнювали опитувальник Beck's Depression Inventory версії II (BDI-II) до лікування, після першого місяця терапії, а потім кожних три місяці до закінчення лікування ізотретиноїном. Анкети перевіряв психіатр. Випадки суїцидальних настроїв простежувалися.

Усі хворі залишились у дослідженні. Перед початком терапії 6 % пацієнтів мали симптоми депресії. Під час лікування ізотретиноїном посилення депресії у них не виявлено. Навпаки, в більшості випадків вона зникла. Симптоми депресії зафіксовано у двох пацієнтів, причиною визнано побіжні ситуаційні фактори. Суїцидальних спроб на тлі прийому не було. Автори роблять висновок, що ізотретиноїн у вживаних дозах не викликає жодного симптому депресії або суїцидального ризику. Навпаки, було знайдено статистично значущі поліпшення за шкалою опитувальника BDI-II. На думку дослідників, пацієнти мають бути поінформовані про ризик депресії, однак потрібно наголосити, що він викликає дуже рідко.

Антибіотикорезистентність обмежує лікування акне

Shannon Humphrey // Expert Review of Dermatology.— 2012.— Vol. 7, N 6.— P. 499—501.

Щороку для лікування акне виписується приблизно 5 млн рецептів на антибактеріальні препарати. Одночасно спостерігається глобальне зростання стійкості до антибіотиків — від 20 % у 1978 році до 72,5 % у 1995 році. Місцеве застосування еритромицину і кліндаміцину, що найчастіше призначають при акне, визначено однією з головних причин стрімкого зростання резистентності протягом останніх двох десятиліть. Систематичний огляд 50 клінічних випробувань місцевих антибіотиків у 1974—2003 роках доводить цю тривожну тенденцію. Тривале використання в терапії акне місцевих або системних антибіотиків призвело до відбору та розвитку стійких генів у потенційно патогенних організмів. Ці стійкі організми можуть створювати труднощі в лікуванні. Щоб обмежити резистентність, у

сучасних рекомендаціях запропоновано використання антибіотиків лише при помірних і тяжких акне, а при легких — препарати бензоїлу пероксиду. Антибіотики відіграють і, ймовірно, продовжать відігравати важливу роль у терапії акне, але зростання резистентності *Propionibacterium acnes* змушує переглядати практику призначень та інновацій при цій хворобі. Крім того, тривала практика лікування антибіотиками дала небажані наслідки формування резистентності до них у інших патогенних бактерій. Ефективність лікування не повинна бути скомпрометована шляхом ужиття заходів, спрямованих на зниження резистентності, таких як менш часте використання антибіотиків і більш короткі курси терапії. Ймовірно, доцільно ширше застосовувати препарати бензоїлу пероксиду та ретиноїди.

Тяжкість псоріазу та індекс маси тіла

Trijo Lara, Ricceri Federica, Pescitelli Leonardo, Buggiani Gionata and Prignano Francesca // Journal of Clinical and Experimental Dermatology.— 2012.— Iss. 3.— P. 165.

Встановлено, що ожиріння пов'язане з підвищеним ризиком псоріазу в загальній популяції. Однак дослідження зв'язку між ожирінням і клінічною тяжкістю псоріазу все ще є поодинокими і суперечливими. Автори вивчали взаємозв'язок рівня надлишкової маси тіла та клінічної тяжкості псоріазу в кавказьких пацієнтів. У дослідження було залучено 300 пацієнтів з бляш-

ковим псоріазом. За індексом маси тіла (ІМТ) їх розподілили на чотири групи (ІМТ < 25 — нормальна маса тіла, 25 < ІМТ < 30 — надлишкова, ІМТ > 30 — ожиріння). Тяжкість захворювання оцінювали за індексом PASI. Встановлено статистично значущу кореляцію між оцінкою PASI та ІМТ: у хворих із тяжчим перебігом псоріазу виявлявся і більший ІМТ.

Незабаром шкіру друкуватимуть на принтері?

За даними сайту <http://www.dailymail.co.uk>.

У Канаді отримано перші результати досліджень, що проводить в Університеті Торонто група на чолі з доктором Ліан Лінг. Ці дослідження дають перспективи впровадження революційного методу надання допомоги людям, які дістали серйозні опіки. За допомогою клітини шкіри людини потрібний автотрансплантат для пересадження можна буде виготовити на 3D принтері. Прилад, над яким працюють канадці, формує «аркуш» м'якої тканини, що складається з полісахариду і власних клітин пацієнта. Матеріал може мати різну форму, фактуру й щільність. Дослідники заявляють, що такий пристрій зможе відтворювати повноцінні внутрішні органи. Завдяки цій новачці можна буде врятувати багато життів по всьому світі. Така шкіра краще приживатиметься, а сама технологія обходитиметь-

ся значно дешевше, ніж пересадження справжньої шкіри.

Сьогодні шкіру пацієнтові пересаджують із uszkodжених ділянок його ж тіла, що збільшує площу рани й може призвести до серйозних ускладнень.

Уперше ідею друкування шкіри Ліан Лінг розглянула у своїй дисертації в 2010 році. Через рік їй вдалося створити прототип пристрою. Він обійшовся дослідниці лише в кілька сотень доларів. Єдині труднощі, що виникають на цьому етапі, полягають у необхідності в короткий термін створити достатню кількість людської тканини для підживлення приладу.

За словами членів команди Ліан Лінг, у найближчі два-три роки вони протестують препарат на кількох пацієнтах.

Підготував В.В. Короленко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Силібінін, виявлений у розторопші плямистій, захищає від УФ-індукованого раку шкіри

За даними сайту <http://www.medicalnewstoday.com/sections/dermatology>.

Дослідники з Онкологічного центру Університету Колорадо виявили, що екстракт розторопші (чортополох молочний) силібінін убиває клітини шкіри, що мутували під впливом УФ-опромінення, і захищає шкіру від уражень УФ-опромінення, запобігаючи розвитку УФ-індукованого раку шкіри та фотостарінню.

Професор Раджеш Агарвал, один із керівників програми з профілактики і боротьби з раком, вважає, що силібінін допомагає запобігти розвитку раку після УФ-опромінення.

У першому дослідженні вчені працювали з клітинами людської шкіри, які піддавали УФ-опроміненню, що дорівнювало приблизно 95 % сонячного опромінення, яке досягає Землі. У лабораторії вчені обробляли силібініном уражені УФ-опроміненням клітини. Швидкість, із якою ці uszkodжені клітини загинули, різко зросла. Професор Агарвал пояснює, що силібінін не впливає на здорові клітини шкіри людини (кератиноцити), оскільки цей рос-

линний препарат не токсичний, але коли вони uszkodжені УФ-опроміненням, препарат убиває їх, а також мутовані клітини, які можуть викликати рак шкіри і фотостаріння. Зокрема, результати дослідження свідчать, що попередня обробка клітин шкіри силібініном збільшує вироблення реактивних форм кисню ураженими УФ-опроміненням клітинами, що призводить до швидшої їх загибелі. В іншому дослідженні вчені виявили, що лікування силібініном захищає клітини людини від шкідливої дії УФ-опромінення.

Профілактика УФ-індукованого раку шкіри може відбуватися двома способами: шляхом захисту від uszkodження ДНК-клітин або шляхом знищення таких клітин. З'ясувалося, що силібінін має такі властивості. Професор Р. Агарвал і його колеги в лабораторних дослідженнях продовжують перевірку ефективності силібініну в профілактиці і лікуванні раку з перспективою розроблення терапії на основі препарату.

Лікування бульозних дерматозів високими дозами внутрішньовенних імуноглобулінів

За даними сайту <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1471>.

Високі дози імуноглобулінів для внутрішньовенного введення застосовуються для лікування бульозних аутоімунних захворювань шкіри, коли стандартна імуносупресивна терапія недостатньо ефективна.

Проведено ретроспективний аналіз ефективності і частоти розвитку побічних ефектів лікування високими дозами внутрішньовенних імуноглобулінів. Використано дані обстеження 16 рефрактерних до лікування хворих на бульозний дерма-

тоз, зокрема на вульгарну, листовидну, паранеопластичну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і паранеопластичний бульозний пемфігоїд. Частоту розвитку побічних ефектів оцінювали за шкалою балів кожних 6 міс лікування. Найпоширенішими були головний біль (43,8 %) і слабкість (43,8 %), серйозні побічні ефекти не спостерігалися.

Лікування виявилось високоефективним, що дало змогу знизити початкову дозу кортикостероїдів на 75,8 %.

Шкіра людини здатна виробляти антибіотики

За даними сайту <http://www.medicalnewstoday.com/sections/dermatology>.

Встановлено, що людська шкіра містить білок, що знищує хвороботворні бактерії значно ефективніше, ніж найсучасніші антибіотики. Про це повідомили вчені з Університету Кіля (Німеччина). Йдеться про псоріазин, що синтезується клітинами верхнього шару шкіри. Цей білок здатний взаємодіяти з деякими бактеріями роду ешерихій, зокрема і з кишковою паличкою. Контактуючи з оболонками клітин бактерій, він переносить на неї іони цинку, які руйнують клітинні біл-

ки і тим самим викликають загибель бактерій. Виявлено, що псоріазин найактивніше синтезується шкірою новонароджених, які найбільше потребують захисту від кишкових інфекцій, а також шкірою дорослих на тих зонах тіла, що можуть стати «вхідними воротами» інфекції, наприклад, шкірою періанальної ділянки. Таким чином, відомий факт підвищення вмісту псоріазину при псоріазі можна розглядати як захисну реакцію організму.

Енергозберіжні лампи здатні викликати старіння і рак шкіри

За даними сайту <http://baltimore.cbslocal.com/2012/10/15/potential-health-risk-with-new-light-bulbs>.

Як свідчать останні дослідження, екологічно безпечні та економічні енергозберіжні лампи можуть становити небезпеку для здоров'я людини. Професор Міріам Рафайлович з технічного відділу Університету в Стоуні-Брук (Нью-Йорк, США) попереджає про небезпеку, яка може підстерігати нас у власному будинку. Дослідження, проведене на базі Університету в Стоуні-Брук, показало, що енергозберіжні лампи є джерелом ультрафіолетового опромінення високої інтенсивності. Його дія настільки сильна, що може зашкодити шкірі та ініціювати смерть клітин. Іншими словами, енергозберіжні лампи можуть викликати передчасне старіння та спричинювати рак шкіри і меланому.

В усіх перевірених дослідниками лампах захисне покриття навколо фосфору, що створює

світіння, виявилось порушеним. Це давало можливість ультрафіолетовим променям проникати назовні. Нині у США скорочується продаж ламп розжарювання на користь енергозберіжних. Виробники заявляють, що вони безпечні, хоча й можуть бути джерелом УФ-опромінення. Вони запевняють, що рівень УФ-опромінення низький, а тому лампи безпечні у звичайному використанні.

Дослідники вважають, що обов'язково потрібно дотримуватися певних заходів безпеки. Відстань від лампи завжди має становити не менше ніж 60 сантиметрів незалежно від її розташування, оскільки тинь не захищає від опромінювання. Вчені не знають причин дефектів у захисному покритті і рекомендують купувати лампи з подвійним захисним покриттям для зниження рівня УФ-опромінення.

Меланома: рентгенівський аналіз виявив її головну причину

За даними сайту <http://www.sciencedaily.com>.

Група вчених із Гамбурга та Ісландії виявила молекулярну структуру, яка є головним регулятором розвитку найсмертоноснішої форми раку шкіри — меланоми. Результати дослідження проливають нове світло на роботу меланоцитів, пов'язаних чинниками транскрипції MITF, що відповідають за розвиток не лише раку шкіри, а й різних спадкових захворювань, при яких порушується вироблення пігменту шкіри меланіну, а також на деякі аспекти старіння.

Вчені з Європейської лабораторії молекулярної біології (EMBL) в Гамбурзі запевняють, що отримані дані можуть забезпечити раціональну основу для розроблення індивідуальних препаратів таргетингу MITF.

Меланома є злоякісною пухлиною особливих клітин шкіри — меланоцитів, які виробляють пігмент шкіри меланін. Це не найпоширеніша форма раку шкіри, але на сьогодні саме вона є причиною найбільшої кількості смертей від будь-яких форм раку шкіри (три з чотирьох смертей від раку шкіри пов'язані з меланою). Для розвитку меланоми велике значення мають порушення, пов'язані з чинниками транскрипції MITF. Чинники транскрипції регулюють вироблення білка в певній частині ДНК. У кожному осередку активні тільки кілька частин ДНК, і ця діяльність із часом змінюється. MITF, наприклад, активізує механізми клі-

тини для включення амінокислоти тирозину в пігмент меланін. Але MITF також сприяє перетворенню стовбурових клітин на меланоцити, насамперед регулюючи проліферацію (збільшення кількості клітин) і загибель цих клітин. Він також впливає і на функції інших типів клітин, таких як тучні клітини імунної системи й остеокласти. Мутації в MITF не лише відіграють роль у розвитку раку шкіри, а й спричинюють серйозні генетичні захворювання, які призводять до глухоти, дефектів пігментації шкіри і волосся, анатомії очей і погіршення зору. Транскрипційний фактор також є визначальним у посивінні нашого волосся з віком та інших вікових змінах пігментації.

Дослідники кристалізували MITF і провели рентгенологічне дослідження з DORIS. Аналіз показав несподівані молекулярні вставки, які дають MITF унікальний злом, що обмежує його можливості зв'язуватися з іншими факторами транскрипції. Вчені також визначили структурні зміни, спричинені низкою мутацій MITF, що, як відомо, призводять до різних захворювань.

Завдяки інформації, отриманій під час рентгенологічного дослідження, вчені змогли дослідити інші зв'язки MITF з ДНК. Аналіз також показав, що певні мутації, наприклад мікрофтальмія (аномалія в розвитку очей), викликаються структурними змінами в MITF, які запобігають його зв'язку з ДНК.

Виявлено несподіваний чинник, який сприяє розвитку меланоми у рудоволосих людей зі світлою шкірою

За матеріалами ScienceDaily.

На думку вчених, підвищений ризик розвитку меланоми в людей з рудим волоссям і світлою шкірою пов'язаний не лише з відсутністю природного захисту від ультрафіолетового опромінення. Дослідники виявили, що сам по собі тип пігменту шкіри може бути передумовою меланоми.

Давно відомо, що люди з рудим волоссям і світлою шкірою мають найвищий ризик розвитку меланоми будь-якого типу. Дані останніх досліджень не збільшують ризик, але ідентифікують новий механізм, який допомагає пояснити це. За словами Девіда Фішера, доктора наук, професора, з'явилася можливість розробити кращі сонцезахисні засоби та інші заходи для цього типу пігментації.

У шкірі людини є два типи пігменту меланіну: еумеланін, що переважає в людей з темним волоссям або шкірою, та феомеланін, якого більше в людей з рудим волоссям, веснянками і світлою шкірою. Як відомо, феомеланін менш ефективний у захисті від дії УФ-опромінення, ніж еумеланін. Однак дослідники і раніше припускали, що лише цим не можна пояснити частішу захворюваність на меланому людей зі світлою шкірою. У пошуках додаткових причин розвитку меланоми було проведено лабораторні дослідження на генетично майже ідентичних мишах, за винятком гена, що контролює тип меланіну, який виробляється. Вчені були здивовані, коли в половини мишей з феомеланіном виявили розвиток меланоми протягом кількох мі-

сяців, тоді як серед мишей з темним типом меланіну постраждало лише кілька особин. Переконавшись, що іншого несподіваного УФ-опромінення не було, дослідники порушили питання про те, чи не є червоний пігмент сам по собі канцерогенним. Вчені підозрюють, що червоний пігмент підвищує ризик розвитку меланоми, оскільки може бути хімічно пов'язаний з генерацією активних форм кисню (нестійких кисневмісних молекул, які можуть ушкоджувати клітини). Було досліджено шкіру рудих і білих мишей та виявлено більші ушкод-

ження ДНК. Цей результат дає підстави припустити, що антиоксиданти можуть зменшити ризик розвитку меланоми, однак потрібні подальші дослідження для визначення безпечного й ефективного застосування цих знань, оскільки лікування антиоксидантами не дуже передбачуване. Потрібно досліджувати додаткові ключові питання, зокрема щодо можливості проектування лабораторних досліджень на людей. Отримана підказка допоможе краще зрозуміти таємницю меланоми, щоб розробити методи профілактики цієї хвороби.

Підготувала К.В. Коляденко
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця



Е.В. Коляденко

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Кожные и венерические болезни в Российской империи (по произведениям известных писателей)

Читая некоторые литературные произведения, мы можем получить представление о работе наших коллег в Российской империи.

М.А. Булгаков

Михаил Афанасьевич Булгаков в 1916 году окончил медицинский факультет Университета св. Владимира. Работая некоторое время практическим врачом в Киеве, Булгаков лечил кожные и сифилитические болезни. В университете его учителем в этой области был профессор С.П. Томашевский. Позднее, уже став писателем, Михаил Афанасьевич вспомнил о своем учителе в произведении «Звездная сыпь»: «...тут остро мелькнул у меня край снежно-белой палаты, амфитеатр с гроздящимися студенческими головами и седая борода профессора-венеролога...». В этом же произведении он показал, насколько серьезно было положение с заболеваемостью сифилисом в селах Российской империи. Михаил Афанасьевич описал прием юным врачом неграмотного деревенского мужика, не осознающего опасность своей болезни.

«...Плохо лечит. Молодой. Понимаешь, глотку заложило, а он смотрит, смотрит... То грудь, то живот... Тут делов полно, а на больницу полдня. Пока выедешь — вот те и ночь. О господи! Глотка болит, а он мази на ноги дает». В конце девятнадцатого — начале двадцатого века в Российской империи была эпидемия сифилиса. За период с 1887 по 1891 год в больницах и госпиталях России лечилось 1 289 478 больных сифилисом, из них 654 277 мужчин, 459 514 женщин и 175 687 детей. Уровень заболеваемости сифилисом в армии был высоким. С 1889 по 1893 г. сифилисом было заражено 7,69 % личного состава

армии. В 1890 году во всей царской России насчитывалось 11 сифилитических больниц, из которых 4 больницы на 27 коек содержались за счет правительства, 2 больницы на 45 коек — за счет земства и остальные 5 — за счет городов (из них 2 — на сборы с содержательниц домов терпимости). В 1904—1905 гг. (во время русско-японской войны) заболеваемость сифилисом несколько снизилась по сравнению с 1903 годом (в городах — на 12 %, в сельской местности — на 8 %). Но после массовой демобилизации солдат в 1906 году первичный сифилис в городах возрос на 4 %, в селах — на 15 % по сравнению с 1903 годом. К 1911 году в России насчитывалось около 711 тыс. больных сифилисом (65 больных на 10 000 жителей). В 1916 году была принята резолюция, рекомендующая обязательное госпитальное лечение больных сифилисом комбинированным методом — сальварсаном и ртутью. В 1874 году, по данным переписи, только в Киеве насчитывалось 29 домов терпимости. Причем они были отнесены в группу учреждений, которые имели отношение к общественному здоровью. В эту группу также входили киевские больницы (которых тогда насчитывалось 10), 20 киевских аптек и 8 водолечебных учреждений. О том, что из себя представляли дома терпимости Киева и как контролировалась заболеваемость сифилисом у барышень, можно узнать из произведения Александра Ивановича Куприна «Яма».

А.И. Куприн

«На улице точно праздник — пасха: все окна ярко освещены, веселая музыка скрипок и роялей доносится сквозь стекла, непрерывно подъезжают и уезжают извозчики. Во всех домах входные

двери открыты настежь, и сквозь них видны с улицы: крутая лестница, и узкий коридор сверху, и белое сверканье многогранного рефлектора лампы, и зеленые стены сеней, расписанные швейцарскими пейзажами. До самого утра сотни и тысячи мужчин поднимаются и спускаются по этим лестницам. Здесь бывают все: полуразрушенные, слонявые старцы, ищущие искусственных возбуждений, и мальчики — кадеты и гимназисты — почти дети; бородатые отцы семейств, почтенные столпы общества в золотых очках, и молодожены, и влюбленные женихи, и почтенные профессора с громкими именами, и воры, и убийцы, и либеральные адвокаты, и строгие блюстители нравственности — педагоги, и передовые писатели — авторы горячих, страстных статей о женском равноправии, и сыщики, и шпионы, и беглые каторжники, и офицеры, и студенты, и социал-демократы, и анархисты, и наемные патриоты; застенчивые и наглые, больные и здоровые, познающие впервые женщину, и старые развратники, истрепанные всеми видами порока; ясноглазые красавицы и уроды, злобно исковерканные природой, глухонемые, слепые, безносые, с дряблыми, отвислыми телами, с зловонным дыханием, плешивые, трясущиеся, покрытые паразитами — брюхатые, геморроидальные обезьяны».

Существовали специальные правила содержания борделей. Кровати в борделях должны были быть отделены перегородками. В бордель принимались женщины не моложе 16 лет. Публичные женщины должны были посещать баню каждую неделю, как можно меньше употреблять белил, румян. По воскресеньям и праздничным дням принимать посетителей воспрещалось. Запрещалось допускать в подобные заведения несовершеннолетних и воспитанников учебных заведений. Всех женщин регулярно (обычно 1 раз в неделю) осматривал врач. Медицинские бюллетени этих осмотров содержательница должны была хранить на видном месте. При поступлении новой женщины или перехода ее из другого борделя содержательница извещала о том полицию и давала знать врачу для безотлагательного освидетельствования прибывшей. Но несмотря на это, рост венерических заболеваний неуклонно рос, и в 1917 году ректор Университета св. Владимира получил следующий документ: «Военное министерство сообщило министерству народного просвещения, что в виду возрастающей заболеваемости венерическими болезнями и сифилисом в армии до размеров грозной государственной опасности как в настоящее время, так и в особенности при демобилизации армии, военным ведомством признано неотложно необходимым всемерно усилить борьбу с этой заболеваемос-

тью, причем для рационального и своевременного лечения всей массы этих больных потребуются, сверх имеющихся, учредить в значительном количестве новые специальные для этих больных госпитали. Для обеспечения достаточного количества специалистов-венерологов для обслуживания учреждаемых специальных госпиталей необходима немедленная организация в университетских городах повторительных курсов для врачей по сифилису и венерическим болезням. Признавая крайнюю необходимость содействовать военному ведомству в выполнении намеченной выше общегосударственной задачи, прошу Вас предложить медицинскому факультету срочно обсудить вопрос о скорейшем открытии при университете повторительных курсов для врачей по сифилису и венерическим болезням, сообщив министерству о том, с какого именно срока смогут начать функционировать курсы, сведения о возможном максимальном количестве слушателей, а также смету расходов, которые потребует от казны предполагаемое мероприятие».

Иван Сергеевич Тургенев в произведении «Живые мощи» дал замечательно точное и художественное описание болезни.

И.С. Тургенев

«...Передо мною лежало живое человеческое существо, но что это было такое? Голова совершенно высохшая, одноцветная, бронзовая — ни дать ни взять икона старинного письма; нос узкий, как лезвие ножа; губ почти не видать — только зубы белеют и глаза, да из-под платка выбиваются на лоб жидкие пряди желтых волос. У подбородка, на складке одеяла, движутся, медленно перебирая пальцами, как палочками, две крошечные руки тоже бронзового цвета. Я взглядываюсь попристальнее: лицо не только не безобразное, даже красивое, — но страшное, необычайное. И тем страшнее кажется это лицо, что по нему, по металлическим его щекам, я вижу — силится... силится и не может расплыться улыбка». О склеродермии тогда практически ничего не знали. Но во врачебных прописях известного доктора П. Бадмаева, который лечил членов царской семьи, есть его личный рецепт отвара для лечения склеродермии: «Смешать по 1 части корней дудника лесного, астрагала шерстистого, ядер персика, травы котовника, корневищ пиона китайского; добавить по 2 части травы жимолости и корней одуванчика. Сырье предварительно измельчить. Сбор держать в бумажном пакете. Залить 2 ст. л. сбора 2 стаканами кипятка и отварить на водяной бане 30 минут. Настоять ночь, процедить и принимать за полчаса до еды по 1/2 стакана в теплом виде».

VI съезд дерматовенерологов и косметологов Узбекистана (23—24 ноября 2012 года, Ташкент)

В Ташкенте 23—24 ноября 2012 года проходил VI съезд дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан, посвященный 80-летию образования научно-исследовательского кожно-венерологического института. Организаторами съезда являлись Министерство здравоохранения Республики Узбекистан, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз, Ассоциация дерматологов и венерологов Республики Узбекистан. С приветствием от имени министра здравоохранения Республики Узбекистан к участникам съезда обратился заместитель министра здравоохранения Республики Узбекистан А.А. Худояров.

В работе съезда приняли участие более 400 делегатов из специализированных дерматовенерологических учреждений Республики Узбекистан, а также зарубежные коллеги из Германии, Франции, Украины, России, Казахстана.

Научная программа съезда включала пленарное и 10 секционных заседаний, а также школы для молодых специалистов и практикующих врачей. Была проведена конференция Ассоциации дерматологов и венерологов Республики Узбекистан. Состоялось награждение Почетным знаком Ассоциации дерматологов и венерологов Республики Узбекистан «Честь и почет» заслуженных врачей-дерматовенерологов Узбекистана и зарубежных коллег.

Пленарные и секционные заседания съезда были посвящены актуальным вопросам дерматовенерологии и косметологии, организации оказания специализированной медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля, современной диагностике и лечению заболеваний кожи и инфекций, передающихся половым путем.

В пленарном докладе «Научно-исследовательский институт дерматологии и венерологии с 1932 по 2012 гг.» директор Республиканского



Делегация от Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов (УАВДВК) с коллегами-дерматовенерологами Казахстана и Узбекистана на VI съезде дерматовенерологов и косметологов Узбекистана (23—24 ноября 2012 г., Ташкент)

Слева направо: д. мед. н. Д.Ф. Порсохонова (Узбекистан); профессор А.Б. Рахматов (Узбекистан); д. мед. н. З.М. Абидова (Узбекистан); профессор Г.Р. Батпенова (Казахстан); д. мед. н. Ш.З. Мавлянова (Узбекистан); президент УАВДВК, профессор В.И. Степаненко; исполнительный директор УАВДВК, профессор Б.Г. Коган; вице-президент УАВДВК, доцент А.И. Хара

специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии МЗ РУз доктор медицинских наук Ш.И. Ибрагимов осветил все количественные и качественные изменения, произошедшие в законодательстве Республики Узбекистан, касающиеся вопросов оказания дерматовенерологической помощи и реорганизации Научно-исследовательского кожно-венерологического института в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр, в котором используются высокотехнологические методы диагностики и лечения больных с разнообразной дерматовенерологической и косметологической патологией. В докладе были также подробно освещены достижения и намечены перспективные пути дальнейшего развития дерматовенерологической службы в Республике Узбекистан.

Пленарные доклады касались актуальных вопросов, связанных с диагностикой и особенностями лечения различных дерматозов, в том числе новыми иммунобиологическими препаратами (проф. А.Н. Львов, Москва, Россия), лазеротерапией (проф. А.Ш. Ваисов, Ташкент, Узбекистан), топическими иммуномодуляторами (проф. А.Б. Рахматов, Ташкент, Узбекистан), современными кортикостероидами (проф. Г.Р. Батпенова, Астана, Казахстан). Проф. В.И. Степаненко (Киев, Украина) выступил с докладом «Дискуссионные аспекты демодекоза и других акнеподобных дерматозов», в котором были представлены новые данные, полученные путем электронно-микроскопических исследований, о биологии клещей *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*, а также интересные сведения о возможности влияния этих клещей на возникновение и течение акнеподобных дерматозов. В докладе «Акне — актуальная проблема дерматовенерологии» проф. С.С. Арифова (Ташкент, Узбекистан) были освещены вопросы современного лечения этого дерматоза.

Программа съезда предусматривала проведение 10 секционных заседаний, посвященных различным аспектам дерматовенерологии и косметологии. На секционном заседании № 1 «Актуальные проблемы дерматологии» были заслушаны доклады «Состояние и перспективы дерматовенерологической службы в Республике Узбекистан» (д. мед. н. Ш.И. Ибрагимов), «Себорейный дерматит — актуальная проблема дерматологии» (проф. С.С. Арифов), «Некоторые вопросы генодерматозов у детей» (проф. А.М. Маннанов), «Хирургические методы лечения витилиго» (д. мед. н. У.Ю. Собиров), «Энтеросорбенты в комплексной терапии зудящих дерматозов»

(д. мед. н. Ш.З. Мавляпова), а также освещены другие темы дерматологии.

Секционное заседание № 2 «Актуальные проблемы инфекций, передающихся половым путем» было посвящено вопросам патогенетического обоснования терапии папилломавирусной инфекции (проф. И.В. Полеско, Москва), комплексного подхода к лечению сочетанных инфекций, передающихся половым путем (проф. А.В. Молочков, Москва), стандартизации комплексной терапии вирусных инфекций (проф. А.А. Халдин, Москва), серорезистентности сифилиса (проф. К.А. Юлдашев), модели организации диагностики и лечения инфекций, передающихся преимущественно половым путем, у представителей групп риска инфицированных ВИЧ (к. мед. н. И.С. Миронюк, Украина).

На секционном заседании № 3 «Грибковые и инфекционные заболевания кожи» были подняты вопросы эпидемиологии, клиники и лечения таких заболеваний, как кожный лейшманиоз (д. мед. н. З.М. Абидова), лепра (проф. Э.Х. Эшбаев), чесотка (к. мед. н. Ф.Ш. Хамидов), которые до настоящего времени встречаются на территории Узбекистана. Кроме того, проф. Э.Х. Эшбаев в своем докладе «Лепра и лепрозории в СНГ» раскрыл проблемы этого заболевания в различных регионах постсоветского пространства, условия жизни и лечения больных лепрой.

На секционном заседании № 4 «Актуальные проблемы дерматологии» участники раскрывали проблемы современного лечения угревой болезни (проф. С.С. Арифов), атопического дерматита (проф. М.А. Юлдашев), саркомы Капоши (к. мед. н. Х.Р. Халидова), использования данных по содержанию лейкотриенов у больных псориазом и методы их коррекции (проф. А.Б. Рахматов).

На секционном заседании № 5 «Актуальные проблемы инфекций, передающихся половым путем» были вынесены вопросы урогенитальных инфекций, в частности с дистрофическими заболеваниями вульвы (д. мед. н. Д.Ф. Порсохоннова). Участники представили сообщения о заболеваемости сифилисом в различных регионах Узбекистана, частота которого весьма вариабельна. Были сделаны сообщения о случаях висцерального сифилиса, причинах возникновения и методах раннего выявления этих патологических состояний (О.К. Мангитов).

Рассмотрение дерматологических проблем продолжилось на секционном заседании № 6, где прозвучали сообщения о стратегии и тактике использования топических стероидов (проф. А.Б. Рахматов), комбинированных методах лечения болезни волос (д. мед. н. Джетписбасва, Казахстан), были подняты вопросы современного па-

тогенеза псориаза (к. мед. н. С.Ф. Аляви), хронической рецидивирующей крапивницы (Э.С. Разыкова), а также возможности озонных технологий в дерматологии (к. мед. н. Г.Т. Мансурова).

Секционное заседание № 7 «Актуальные проблемы дерматологии» было посвящено современным методам ухода за кожей детей, страдающих атопическим дерматитом (проф. М.А. Юлдашев), коррекции метаболического синдрома у больных кератодермиями (к. мед. н. Д.С. Джалилов), современным подходам к противоаллергической терапии зудящих дерматозов (д. мед. н. Ш.З. Мавлянова), внутрисосудистого лазерного облучения крови у больных псориазом и красным плоским лишаем (к. мед. н. А.Ф. Ибрагимов), характеристике иммунного статуса у больных аллергическими васкулитами кожи (к. мед. н. У.А. Ташкенбаева), клиническим особенностям различных дерматозов у ВИЧ/СПИД-инфицированных (к. мед. н. Б.С. Азизов).

Секционное заседание № 8 «Актуальные проблемы дерматокосметологии» проводилось впервые, в связи с чем было сделано сообщение «Дерматокосметология и перспективы ее развития в Узбекистане» (д. мед. н. Ш.И. Ибрагимов). Немецкие дерматокосметологи (Андреас Витт и др.) раскрыли тему использования гиалуроновой кислоты в косметологии. Также были подняты вопросы мезолифтинга (к. мед. н. Г.З. Садыкова, Казахстан), использования ботулинического токсина типа А (к. мед. н. Г.Т. Мансурова) и разнообразных лазерных технологий (Г.И. Шамсиева и др.). Проблема витилиго рассматривалась как косметологическая, в связи с чем были приведены данные по различным методам лечения этого дерматоза (А.С. Якубова).

На секционном заседании № 9 ведущие дерматокосметологи Германии, России, Узбекистана провели мастер-классы по косметологии.

Секционное заседание № 10 было полностью посвящено молодым дерматовенерологам и косметологам республики. Доклады молодых практикующих врачей, аспирантов, клинических ординаторов и соискателей были посвящены актуальным проблемам дерматовенерологии и косметологии — бактериальной сенсibilизации атипического дерматита (Д.А. Тешабаева), топической терапии витилиго (С.А. Шураева), иммунного статуса больных псориазом пожилого и старческого возраста (Л.Р. Бурханов), красного плоского лишая (Л.Д. Ходжаева), ксантелазма (А.С. Худайбергенова), ограниченной склеродер-

мии (Д.А. Иноятов). Другая часть докладов имела косметологическую направленность. Так, были освещены вопросы келоидных рубцов (Б.Л. Тоиров), розовых угрей (Р.Э. Абдисаматов), себорейного дерматита (М.А. Яхшиева и др.). Представленные доклады вызвали бурную дискуссию и всестороннее обсуждение.

В конце работы съезда состоялось заседание Ассоциации дерматологов и венерологов Республики Узбекистан, на котором были рассмотрены и утверждены отчеты за 2007–2012 гг. правления и ревизионной комиссии. Кроме того, был избран на новый пятилетний срок председатель Ассоциации. Ее почетными членами стали профессор А.Н. Львов — заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России и профессор В.И. Степаненко — президент Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов.

Следует отметить, что за прошедшие годы усилиями дерматовенерологических учреждений Узбекистана, принимавших участие в организационной, лечебной и научной работе, были достигнуты определенные успехи:

- выполнены целевые программы по снижению заболеваемости ИППП среди взрослого населения, а также детей и подростков;
- достигнута тенденция к снижению заболеваемости дерматозами, в том числе у детского населения;
- осуществляется модернизация учреждений кожно-венерологической службы;
- во всех дерматовенерологических учреждениях республики внедрены и контролируются Стандарты диагностики и лечения кожных и венерических болезней.

Перспективными направлениями развития дерматовенерологической службы Узбекистана определены:

- создание современной научно-технической базы с возможностями телекоммуникационных технологий для всей дерматовенерологической сети;
- создание стандартов диагностики и лечения кожных и венерических болезней по нозологиям европейского уровня;
- мониторинг порядка оказания дерматовенерологической помощи;
- развитие направления профилактики здорового образа жизни, в частности касающейся профилактики ИППП и дерматозов.

Подготовил А.Б. Рахматов

руководитель научно-консультативного отдела Республиканского научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии МЗ РУз,
д. мед. н., профессор



До 70-річчя МИКОЛИ ОЛЕКСІЙОВИЧА ДУДЧЕНКА

Миколі Олексійовичу Дудченку, докторові медичних наук, професору, завідувачеві кафедри шкірних та венеричних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (ВДНЗУ «УМСА»), заслуженому діячеві науки і техніки України у грудні 2012 року виповнилося 70 років.

Микола Олексійович Дудченко народився 15 грудня 1942 року в м. Білопільлі на Сумщині. В 1960 році закінчив Білопільську середню школу № 1 та вступив до Сумського медичного училища. Після навчання у Харківському медичному інституті, який закінчив з відзнакою в 1971 році, та проходження інтернатури з дерматовенерології М.О. Дудченко почав працювати лікарем-дерматовенерологом у Полтавському обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері. З 1979 до 1983 року навчався в заочній аспірантурі Харківського медичного інституту на кафедрі шкірних та венеричних хвороб. У 1983 році захистив дисертацію на тему: «Состояние кожи, частота и особенности течения дерматозов у больных тиреотоксикозом» та здобув науковий ступінь кандидата медичних наук, у 1992 році захистив докторську дисертацію на тему: «Особенности течения дерматозов и их лечение у больных сахарным диабетом».

З 1984 року почав працювати в Полтавському медичному стоматологічному інституті спочатку асистентом кафедри шкірних та венеричних хвороб, а з 1986 року — доцентом. У 1992 році М.О. Дудченка було призначено деканом іноземного факультету, після захисту докторської дисертації в 1992 році працював професором кафедри шкірних та венеричних хвороб. В 1996 році М.О. Дудченка за конкурсом обрано завідувачем кафедри шкірних та венеричних хвороб Чернівецького медичного інституту, де працював до

2001 року. З 2001 року завідує кафедрою шкірних та венеричних хвороб ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». За період роботи виявив себе висококваліфікованим ерудованим педагогом, професійним організатором наукової, навчально-методичної та виховної роботи, досвідченим науковцем (має вищу лікарську категорію). М.О. Дудченка нагороджено медалями «20 лет Победы над фашистской Германией», «За освоение целинных залежных земель».

Микола Олексійович є автором монографії «Генодерматози», посібника для навчально-методичної роботи, має 5 авторських свідоцтв на винаходи, 3 раціоналізаторські пропозиції, інформаційні листи, 340 наукових праць. У 2004 році видано підручник зі шкірних та венеричних хвороб для студентів вищих навчальних закладів III–IV рівнів акредитації.

Професор М.О. Дудченко — академік Української академії наук (1992), Нью-Йоркської академії наук (1997), академік Української міжнародної академії оригінальних ідей (1995), академік вищої освіти України (1997), академік Академії екологічних наук України (2007), член апробаційної вченої ради ВДНЗУ «УМСА» (2002), захисної спеціалізованої вченої ради при НДІ дерматології та венерології (Харків), член редколегії чотирьох медичних журналів ВАК України. Під керівництвом та з безпосередньою консультацією професора М.О. Дудченка виконано 5 кандидатських дисертацій, пройшли навчання 22 клінічні ординатори, зокрема 11 іноземних громадян, 10 магістрів, 280 лікарів-інтернів.

Професор М.О. Дудченко є автором розробки високоєфективних методів лікування дерматозів у пацієнтів з ендокринною патологією, спадковими хворобами та профілактики впливу негативних факторів зовнішнього середовища на перебіг шкірних захворювань.

Від дня утворення Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів М.О. Дудченко бере активну участь у її діяльності, є делегатом більшості з'їздів та конференцій УАЛДВК.

Президія УАЛДВК, редакційна колегія «Українського журналу дерматології, венерології, кос-

метології», співробітники кафедри шкірних та венеричних хвороб ВДНЗУ «УМСА», трудовий колектив Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру та дерматовенерологи Полтавщини щиро вітають Миколу Олексійовича з ювілеєм, бажають йому міцного здоров'я, творчої наснаги на довгі роки.



До 60-річчя ВОЛОДИМИРА ІВАНОВИЧА КАМЕНЄВА

Володимирові Івановичу Каменєву, головному лікарю Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, виповнилося 60 років.

В.І. Каменєв народився 27 січня 1953 року у Воронезькій області. У середині п'ятдесятих років разом з батьками переїхав до міста Свердловська Луганської області. В 1970 році вступив до Ворошиловградського державного медичного інституту, який успішно закінчив у 1976 році.

У 1976 році доля пов'язала Володимира Івановича з Полтавщиною. З 1977 року після закінчення інтернатури з дерматовенерології працював районним дерматовенерологом Полтавської центральної районної лікарні. У 1984–1995 роках завідував диспансерним відділенням, а в подальшому обіймав посаду заступника головного лікаря з диспансерної роботи Полтавського обласного шкірно-венерологічного диспансеру. З травня 1995 року очолює Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер, є позаштатним обласним дерматовенерологом.

На всіх ділянках роботи В.І. Каменєв виявляє себе як грамотний фахівець-дерматовенеролог, умілий організатор, вимогливий керівник. Завжди займає активну життєву позицію, ефективно впроваджує нові форми роботи, сучасні методики лабораторного обстеження та лікування.

В.І. Каменєв був обраний делегатом республіканських з'їздів, конференцій, присвячених питанням дерматовенерології та реформуванню галузі охорони здоров'я. Виступав з доповіддю від делегатів Полтавщини на I Всеукраїнському з'їзді медичних працівників.

Володимир Іванович завжди бере найактивнішу участь у діяльності Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, є делегатом більшості з'їздів та конференцій УАЛДВК. В.І. Каменєва обрано віце-президентом УАЛДВК, він є заступником голови ради Полтавського обласного осередку УАЛДВК.

Нагороджений значком «Отличнику здравоохранения». За активну діяльність В.І. Каменєва неодноразово було відзначено Почесною грамотою Міністерства охорони здоров'я України, а за роботу з організації та проведення масових профілактичних оглядів сільського населення — Почесною грамотою Міністерства аграрної політики України. Нагороджений Почесною грамотою Полтавської обласної державної адміністрації, має дві Почесні грамоти Полтавської обласної ради, а також Почесні грамоти Полтавської, Глобинської та Миргородської райдержадміністрацій і районних рад.

Враховуючи тісну та плідну співпрацю з Українською медичною стоматологічною академією, В.І. Каменєва обрано її почесним академіком. Практичну роботу з 2007 року він поєднує з педагогічною діяльністю на посаді доцента кафедри шкірних та венеричних хвороб ВДНЗУ «Української медичної стоматологічної академії».

Володимир Іванович має вищі кваліфікаційні категорії за фахом «Дерматовенерологія» та «Організація і управління охороною здоров'я». Активно займається науковою роботою — автор та співавтор понад 20 наукових публікацій з актуальних питань дерматовенерології.

У 2004 році захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук на тему: «Лікування і профілактика раннього сифілісу з урахуванням клінічних, епідеміологічних і морфо-патогенетичних особливостей захворювання».

Президія УАЛДВК, редакційна колегія «Українського журналу дерматології, венерології, косметології», трудовий колектив Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, співробітники кафедри шкірних та венеричних хвороб ВДНЗУ «УМСА» і дерматовенерологи Полтавщини щиро вітають Володимира Івановича з ювілеєм, бажають йому міцного здоров'я, невичерпних творчих сил на довгі роки.

Шановні читачі!

Якщо ви бажаєте гарантовано отримувати «Український журнал дерматології, венерології, косметології» у 2013 році, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (передплатний індекс 23965; вартість одного номера 21 гривня 76 копійок);
- у відділенні будь-якого банку оформити **редакційну передплату за пільговою ціною**. Для цього заповніть бланк заяви на переказ готівки, який подано нижче. В призначенні платежу напишіть рік та номери журналів, які бажаєте отримати. Копію квитанції про сплату надішліть на адресу:

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а

Редакція «Українського журналу дерматології, венерології, косметології».

Вартість редакційної передплати одного номера становить 15 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (44) 465-30-83.

Заява на переказ готівки

Квитанція

Дата здійснення операції: _____

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																										
	Банк-отримувач: ПАТ Промінвестбанк																										
Код:				Розрахунковий рахунок:						МФО банку:																	
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	6	1	9	9	9	4	0	2	6	3	0	0	0	1	2
Призначення платежу:		передплата «Українського журналу дерматології, венерології косметології»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

Дата здійснення операції: _____

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																										
	Банк-отримувач: ПАТ Промінвестбанк																										
Код:				Розрахунковий рахунок:						МФО банку:																	
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	6	1	9	9	9	4	0	2	6	3	0	0	0	1	2
Призначення платежу:		передплата «Українського журналу дерматології, венерології косметології»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

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. Резюме до статті, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття. Обсяг резюме — одна друкована сторінка.

- 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, креслен-

ня, 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 глутатинової систем крові хворих в різні періоди мозкового інсульту // Буков. мед. вісник. — 1998. — Т. 2, № 2. — С. 80–84. Для іноземних видань: 7. Eastell R., Boyle I., Compsyon J. et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group // Quarterly J. Med. — 1998. — Vol. 91, N 2. — P. 71–92.).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а

E-mail: vitapol@i.com.ua

Шановні читачі!

Передплату на «Український журнал дерматології, венерології, косметології» можна здійснити в усіх поштових відділеннях України.

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС — 23965