

ISSN 1727-5741

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

Українська асоціація лікарів-
дерматовенерологів і косметологів

№ 3 (50)
2013

УЖДВК

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГІЇ ВЕНЕРОЛОГІЇ КОСМЕТОЛОГІЇ

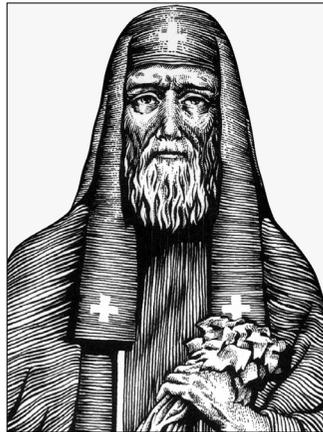
НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

Головний редактор
В. І. Степаненко

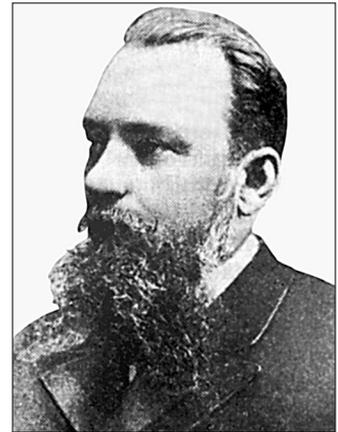
ЗАСНОВАНИЙ У ЛЮТОМУ 2001 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ» // 2013 р.

Журнал зареєстровано
в наукометричних системах РІНЦ
та Google Scholar



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.
Короленко В. В.

Недобой П. М.
Никула Т. Д.
Свирид С. Г.
заступник головного
редактора
Чекман І. С.
Шупенько М. М.

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 13586-2560ПР від 16.01.2008 р.

**Журнал атестовано Вищою
атестаційною комісією України**
Додаток до постанови Президії
ВАК України № 1-05/4 від 26.05.2010 р.

**Рекомендовано Вченою Радою
НМУ імені О. О. Богомольця**
Протокол № 1-ВР від 13.09.2013 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.

Комп'ютерна верстка та дизайн
Корженівська А. В.
ПП «ІНПОЛ АТМ»

Періодичність — 4 рази на рік

Друк
ТОВ «ВБ «Авангост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідоцтво суб'єкта видавничої
справи ДК №1480 від 26.03.2003 р.
Підписано до друку 20.09.2013 р.
Замовлення № 0313Д
Ум. друк. арк. 22,08
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: vitapol@i.com.ua

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

Лебедюк М. М. (Одеса)
Лобанов Г. Ф. (Київ)
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. (Запоріжжя)
Фучіжи І. С. (Одеса)
Хара О. І. (Тернопіль)
Чінов Г. П. (Сімферополь)
Яблонська Стефанія (Польща)
Ягвдік М. З. (Білорусь)

Відповідальні секретарі

Пуришкіна О. Д.
Коляденко К. В.
Горголь В. Т.

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.

ЮБІЛЕЇ

- 9 Професорові Володимиру Григоровичу Кравченкові 75 років

ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

- 10 Проблеми координації та інтеграції діяльності ланок надання медичної допомоги в умовах реформування сфери охорони здоров'я України та їхнє значення у роботі дерматовенерологічної служби
В.І. Степаненко, В.В. Короленко

НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 16 Особливості клініки та перебігу вульгарних вугрів на тлі супутньої гелікобактерної інфекції гастродуоденальної локалізації
Н.О. Волошина, О.І. Денисенко, В.Л. Васюк
- 22 О характере клинических признаков и параметров гемостаза у больных микробной экземой с варикозными трофическими язвами в процессе комплексного лечения
В.Н. Смолиенко
- 29 Комплексный метод лечения больных многоформной экссудативной эритемой, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, с учетом клинических и лабораторных критериев
Г.И. Мавров, М.Э. Запольский
- 38 Стигми шкіри, її придатків та слизових оболонок у пацієнтів із циррозом печінки
О.О. Абрагамович, М.О. Абрагамович, О.П. Фаюра
- 47 Значение сигнально-рецепторных ноцицептивных связей при псориазе
Л.В. Куц
- 52 Показники тензіореометрії — діагностичні критерії маніфестних форм нейросифілісу
Е.Л. Баркалова
- 56 Дерматоскопічні аспекти діагностики форм іхтіозу
С.В. Дмитренко
- 63 Виявлення інформативних інтегральних гематологічних коефіцієнтів у хворих на тяжкі та поширені дерматози
Е.М. Солошенко, В.В. Савенкова, Т.П. Ярмак, З.М. Шевченко, І.В. Гіржанова
- 70 Лечение и профилактика постгерпетической невралгии
Б.А. Исабаев, А.Б. Рахматов

ANNIVERSARIES

- 9 Professor Volodymyr Kravchenko is 75 years old

HEALTH CARE ORGANIZATION

- 10 Problems of coordination and integration of health care providers during reform in health care field of Ukraine and their significance in the dermatovenereologic service
V.I. Stepanenko, V.V. Korolenko

SCIENTIFIC RESEARCHES

- 16 Peculiarities of clinical picture and course of acne vulgaris against concomitant Helicobacter pylori infection of gastroduodenal localization
N.O. Voloshyna, O.I. Denysenko, V.L. Vasyuk
- 22 About the nature of clinical signs and parameters of haemostasis in patients with microbial eczema and varicose trophic ulcers in the process of combined treatment
V.N. Smolienko
- 29 Comprehensive treatment of patients with multiform exudative erythema associated with herpesvirus infection in light of clinical and laboratory criteria
G.I. Mavrov, M.E. Zapolskyi
- 38 Stigmata of the skin, its appendages and mucous membranes of patients with cirrhosis
O.O. Abrahamovych, M.O. Abrahamovych, O.P. Fayura
- 47 Value of signal-receptor nociceptive ties in psoriasis
L.V. Kuts
- 52 Parameters of tensio-rheometry as diagnostic criteria of symptomatic neurosyphilis
E.L. Barkalova
- 56 Dermatoscopy aspects of diagnosis of forms of ichthyosis
S.V. Dmitrenko
- 63 Revealing of informative integral hematological indices in patients with severe and diffuse dermatoses
E.M. Soloshenko, V.V. Savenkova, T.P. Yarmak, Z.M. Shevchenko, I.V. Girzhanova
- 70 Treatment and prophylaxis of postherpetic neuralgia
B.A. Isabaev, A.B. Rakhmatov

ОГЛЯДИ

- 73 Імунотерапевтичні аспекти мікозів стоп: стан проблеми та подальші шляхи її розв'язання
І.А. Іваніщева
- 80 Оптимальна терапія оперізувального герпесу та його ускладнень в імунікомпетентних пацієнтів
О.Г. Міхеєв
- 86 Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. Раціональна терапія та реабілітаційні заходи щодо способу життя пацієнток
П.В. Федорич, А.В. Примак, Т.С. Коновалова

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

- 97 Поширеність паразитарних інвазій у пацієнтів зі шкірними захворюваннями
Д.С. Поліщук, С.Й. Поліщук, С.А. Бондар, В.С. Комарницька

СПОСТЕРЕЖЕННЯ З ПРАКТИКИ

- 106 Укуси іксодового кліща і хвороба Лайма в практиці дерматовенеролога
П.В. Чернышов

**ФАРМАКОТЕРАПІЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ**

- 112 Опыт лечения онихомикоза
Т.В. Проценко, О.А. Проценко
- 116 Клинико-фармакологическое обоснование применения нифуратела для лечения трихомониаза, ассоциированного с бактериальной и грибковой инфекцией (обзор опубликованных результатов зарубежных клинических исследований)
В.И. Удовиченко
- 123 Сучасний підхід до зовнішньої терапії дерматозів з порушенням кератинізації
С.В. Іванов, В.І. Степаненко
- 130 Базовое лечение генитальной герпесвирусной инфекции
И.А. Бабюк, П.Д. Цветкова, И.Б. Рымарь, Л.А. Борлова
- 137 Оптимальная форма доксициклина в лечении половых хламидийных и микоплазменных инфекций
Г.И. Мавров, Л.И. Пиньковская
- 144 Эффективность, переносимость и комплаентность применения секнидазола в комплексном лечении больных урогенитальным трихомониазом
А.Д. Дюдюк, Н.Н. Полион, И.А. Бабюк, В.В. Горбунцов, Д.Г. Башмаков
- 150 Сучасний погляд на лікування мікробної екземи
К.О. Бардова, П.В. Бардов

REVIEWS

- 73 Immunotherapeutic aspects of tinea pedis: the status of problem and possible decisions
I.A. Ivanischeva
- 80 Rational treatment of herpes zoster and its complications in immunocompetent patients
O.G. Mikheiev
- 86 A modern look at the problem of bacterial vaginosis. Rational therapy and rehabilitation measures concerning patients' lifestyle
P.V. Fedorych, A.V. Prymak, T.S. Konovalova

TO HELP PRACTICING PHYSICIANS

- 97 The prevalence of parasitic invasions among patients with skin diseases
D.S. Polishchuk, S.Y. Polishchuk, S.A. Bondar, V.S. Komarnitska

CLINICAL CASE STUDIES

- 106 Ixodic tick bites and Lyme disease in dermatologic practice
P.V. Chernyshov

**PHARMACOTHERAPY
IN DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY**

- 112 Experience of treatment of onychomycosis
T.V. Protsenko, O.A. Protsenko
- 116 Clinical and pharmacological rationale for nifuratel to treat trichomoniasis associated with bacterial and fungal infection (review of published results of international clinical trials)
V.I. Udovichenko
- 123 Modern approach to external therapy of dermatoses with disorder of keratinization
S.V. Ivanov, V.I. Stepanenko
- 130 Basic treatment of genital herpesvirus infection
I.A. Babiuk, P.D. Tsvetkova, I.B. Rimar, L.A. Borlova
- 137 Optimum form of doxycycline in treatment of genital chlamydia and mycoplasma infections
G.I. Mavrov, L.I. Pinkovskaya
- 144 Efficiency, tolerance and compliance to secnidazole in complex treatment of patients with urogenital trichomoniasis
A.D. Dyudyun, N.N. Polion, I.A. Babiuk, V.V. Gorbuntsov, D.G. Bashmakov
- 150 Modern view on treatment of microbial eczema
K.O. Bardova, P.V. Bardov

- 157 Исследование фармакокинетики 1 % крема «Ламизил®» при местном применении
S. Hill, R. Thomas, S. Smith, A. Finlay
- 164 Необхідність спеціального косметичного догляду за шкірою хворих на грибкові захворювання
Л.Д. Калюжна, К.О. Бардова
- 171 Опыт терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми акне препаратом «Акнекутан»
Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, О.В. Шабардина
- 157 An investigation of the pharmacokinetics of topical «Lamisil®» 1 % cream
S. Hill, R. Thomas, S. Smith, A. Finlay
- 164 Need for special beauty treatment of skin affected by fungal diseases
L.D. Kalyuzhna, K.O. Bardova
- 171 Experience of treating medium and severe acne with the use of «Acnecutane»
N.V. Kungurov, M.M. Kokhan, O.V. Shabardina

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

- 179 Актуальні проблеми діагностики та лікування хламідійної інфекції очима фахівців Міжнародного союзу боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом
- 179 Current problems of diagnosis and treatment of chlamydial infection through the eyes of experts of the International Union against Sexually Transmitted Infections

НАУКОВА ПЕРІОДИКА

- 181 За матеріалами зарубіжних наукових видань
Підготували В.В. Короленко, К.В. Коляденко
- 181 From foreign scientific publications
Prepared by V.V. Korolenko, K.V. Kolyadenko

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

- 185 Памяти Геннадия Петровича Чинова
- 185 In memory of Gennadiy Chinov

IN MEMORY OF SCIENTIST

- 187 **ДО УВАГИ АВТОРІВ**
- 187 **FOR AUTHORS**

Інформаційне повідомлення

Відповідно до «Реєстру конгресів, з'їздів, симпозиумів та науково-практичних конференцій», які проводитимуться у 2013 р., затвердженого МОЗ та НАМН України 23 січня 2013 р.,

23—24 жовтня 2013 р.

у місті Львові відбудеться

**Всеукраїнська науково-практична конференція
з міжнародною участю**

**«Мультидисциплінарний підхід до курації
хворих на шкірні захворювання та інфекції,
що передаються статевим шляхом»**

Організатори:

Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Відповідно до Постанови Всеукраїнської науково-практичної конференції УАЛДВК (3—4 жовтня 2012 р., м. Чернівці) — норма представництва делегатів від регіональних осередків УАЛДВК для участі у конференції 1 : 10. Організаційні внески від делегатів конференції збиратися не будуть.

До складу Організаційного комітету науково-практичної конференції «Мультидисциплінарний підхід до курації хворих на шкірні захворювання та інфекції, що передаються статевим шляхом» входять члени Виконавчого комітету УАЛДВК та представники Львівського обласного осередку УАЛДВК. Головою організаційного комітету було обрано президента УАЛДВК, професора В. І. Степаненка.

До участі в роботі науково-практичної конференції «Мультидисциплінарний підхід до курації хворих на шкірні захворювання та інфекції, що передаються статевим шляхом» запрошуються також лікарі суміжних спеціальностей та всі зацікавлені особи.





Професорові ВОЛОДИМИРУ ГРИГОРОВИЧУ КРАВЧЕНКОВІ 75 років

Володимир Григорович Кравченко народився 14 серпня 1938 року в місті Золочеві на Харківщині. Після закінчення лікувального факультету Харківського державного медичного інституту з рекомендацією на наукову роботу в 1961 році розпочав лікарську діяльність районним дерматовенерологом. Після закінчення аспірантури при Українському (Харківському) науково-дослідному інституті дерматології та венерології (1966) працював у цьому закладі до 1975 року. В Полтавському медичному стоматологічному інституті з 1975 до 2002 року пройшов шлях від асистента до професора, завідувача кафедри шкірно-венеричних хвороб (з 1989 р.). У 1970 році захистив кандидатську дисертацію, а в 1986-му — докторську. Високодосвідчений педагог і науковець написав понад 350 наукових праць, є одноосібним автором першого неперекладного україномовного підручника «Шкірні та венеричні хвороби» для студентів вищих медичних навчальних закладів (Київ, 1995), співавтором навчального посібника «Геронтологія» (2000), численних методичних рекомендацій, наукових розробок і винаходів. Зокрема, В.Г. Кравченко — автор всесвітньо відомого антисептичного препарату «Цидіпол», за який його удостоєно срібної медалі Виставки досягнень народного господарства СРСР (1990). Препарат запатентовано в Україні, США, Російській Федерації, Казахстані. Успішно впроваджуються у практику охорони здоров'я й інші патенти, зокрема «Спосіб лікування уrogenітального трихомоніазу», «Фармацевтичний комплекс для лікування захворювань шкіри».

Матеріали наукових досліджень В.Г. Кравченка багаторазово звучали на міжнародних, всесоюзних, республіканських з'їздах, симпози-

умах і конференціях. В.Г. Кравченко — член редакційної ради кількох професійних видань: «Українського журналу дерматології, венерології, косметології» (Київ), «Дерматовенерології, косметології, сексопатології» (Дніпропетровськ), «Українських медичних вістей» (Київ, видання Всеукраїнського лікарського товариства), а також головний редактор збірника наукових праць — матеріалів VII Всеукраїнського з'їзду дерматовенерологів України. В.Г. Кравченко постійно виконує почесні громадські обов'язки: з 1989 року є незмінним головою Полтавського обласного товариства дерматовенерологів (з 2001 року — голова ради Полтавського обласного осередку Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів), головою Полтавського осередку Всеукраїнського лікарського товариства, членом Правління Всеукраїнського лікарського товариства, з 1994 року — головою Полтавської обласної організації Міжнародного товариства прав людини (штаб-квартира у м. Франкфурт-на-Майні). Плідну науково-лікарську діяльність професора В.Г. Кравченка відзначено державним знаком «Відмінник охорони здоров'я» (1987), медаллю «Ветеран праці», знаком «Відмінник освіти України». За високі наукові досягнення в 2007 році Указом Президента України йому присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України». В 2010 році В.Г. Кравченка нагороджено Почесною грамотою Президії Верховної Ради України. Йому завжди притаманні активна життєва позиція, принциповість і державницькі погляди.

Президія УАЛДВК, редакційна колегія «Українського журналу дерматології, венерології, косметології», колективи Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, кафедри шкірних та венеричних хвороб Української медичної стоматологічної академії, дерматовенерологи Полтавщини щиро вітають Володимира Григоровича з ювілеєм, зичать йому міцного здоров'я, родинного щастя, творчих успіхів.

В.І. Степаненко¹, В.В. Короленко²¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ² Департамент охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації

Проблеми координації та інтеграції діяльності ланок надання медичної допомоги в умовах реформування сфери охорони здоров'я України та їхнє значення у роботі дерматовенерологічної служби

Інтеграція та координація на сьогодні є надзвичайно важливими проблемами в організації охорони здоров'я. Проблеми поділу й розрізнення послуг, відсутності обміну інформацією і співробітництва між постачальниками охорони здоров'я тривалий час обговорювалися в країнах Європи. Актуальність питання зростає у зв'язку зі збільшенням захворюваності, поширенням і домінуванням хронічних захворювань, а також супутніх патологій, що стимулює зростання попиту на медичні послуги в цілому та складніші, міждисциплінарні медичні послуги зокрема. Пацієнти, яких лікує більше ніж один постачальник медичних послуг, стануть особливо беззахисними перед несприятливими наслідками неефективної координації й обміну інформацією.

Актуальність дієвої координації зростатиме і внаслідок можливості збільшення «повноважень пацієнтів» та індивідуалізації медичних послуг. Також у недалекому майбутньому ширше застосовуватиметься зміщення акцентів із системи охорони здоров'я, орієнтованої на обслуговування. Це означає, що в центрі організації надання медичних послуг будуть потреби пацієнтів, і максимальне задоволення їх потребуватиме певних координувальних дій. Спостерігається тенденція до зміни місця надання медичних послуг (інституціональні медичні послуги на амбулаторні), впровадження новітніх високих технологій, багато з яких можуть використовуватися в амбулаторних умовах. Це призводитиме до того, що й пацієнтів зі складнішими випадками можна буде лікувати вдома. Надзвичайно сприятиме цьому поширення електронної охорони здоров'я та телемедицини.

Наведені в роботі дані свідчать, що фрагментованість медичної допомоги та проблеми її координації і безперервності актуальні в багатьох державах незалежно від типу системи охорони здоров'я. У зв'язку з реформуванням сфери охорони здоров'я, що проводиться сьогодні в Україні, серед інших питань, що потребують першочергового вирішення, постають питання координації ланок надання медичної допомоги. Від адекватного вирішення цього питання залежить ефективність діяльності спеціалізованих служб, зокрема дерматовенерологічної, що потребує розроблення та видання відповідної нормативно-правової бази з урахуванням вітчизняного і світового досвіду, а також соціально-економічних і медико-соціальних реалій.

Ключові слова

Координація діяльності, інтеграція діяльності, дерматовенерологія, загальна практика — сімейна медицина, реформа охорони здоров'я.

Питання інтеграції і координації в охороні здоров'я не є новими. Тривалий час проблеми поділу й розрізнення послуг, а також відсутність обміну інформацією [9] і співробітництва між постачальниками охорони здоров'я обговорювали в багатьох європейських країнах. Останнім часом ця проблема стала особливо актуальною у зв'язку зі збільшенням захворюваності,

поширенням і домінуванням хронічних захворювань, а також супутніх патологій. Це стимулює зростання попиту на медичні послуги в цілому та складніші, міждисциплінарні медичні послуги зокрема. Потрібна більша кількість і медичних послуг широкого спектра. Пацієнти, яких лікує більше ніж один постачальник медичних послуг, стануть особливо беззахисними перед несприят-

ливими наслідками неефективної координації й обміну інформацією [14].

Інтеграція медичної допомоги є надзвичайно важливим елементом оцінки якості медичних послуг. Дослідження, проведене групою британських науковців [13], показало, що пацієнти й постачальники виділяють п'ять конкретних питань, пов'язаних із їхнім досвідом переходу з первинної ланки медичної допомоги до вторинної. Чотири ключових питання — це «вхід» (одержання доступу до належних медичних послуг), «приспосовання» (орієнтування медичних послуг на потреби пацієнтів), «розуміння, що відбувається» (надання відповідної за обсягом та доступністю інформації) і «безперервність» (наступність персоналу й координації та комунікації між професіоналами). П'яте питання — «проходження» (труднощі проходження системи надання медичних послуг); цей параметр описує можливі труднощі, з якими стикаються пацієнти під час вирішення перших чотирьох питань. На думку пацієнтів, поняття прогресу є центральним у розумінні медичних послуг і включає як проходження ланками системи охорони здоров'я, так і прогрес в одужанні або пристосованні до нового стану здоров'я (наприклад, при бронхіальній астмі, цукровому діабеті чи псоріазі) [14].

Актуальність дієвої координації зростатиме і внаслідок можливості збільшення «повноважень пацієнтів» та індивідуалізації медичних послуг [14]. Також у недалекому майбутньому ширше застосовуватиметься зміщення акцентів із системи охорони здоров'я, орієнтованої на обслуговування («тип наявних медичних послуг визначає вид наданого медичного лікування»), на систему охорони здоров'я, сфокусовану на пацієнтові («реальні потреби пацієнта визначають вид наданого медичного лікування»). Це означає, що в центрі організації надання медичних послуг будуть потреби пацієнтів, і максимальне задоволення їх потребуватиме певних координувальних дій. Спостерігається тенденція до зміни місця надання медичних послуг (інституціональні медичні послуги на амбулаторні), впровадження новітніх високих технологій, багато з яких можуть використовуватися в амбулаторних умовах. Це призводитиме до того, що й пацієнтів зі складнішими випадками можна буде лікувати на дому. Надзвичайно сприятиме цьому поширення електронної охорони здоров'я та телемедицини.

Таким чином, необхідність посиленої координації та інтеграції охорони здоров'я стає дедалі важливішою проблемою організації охорони здоров'я у всьому світі. Одним з критеріїв, які можуть охарактеризувати кожну націо-

нальну систему охорони здоров'я, є розгляд питання про сильну центральну позицію загальної практики — сімейної медицини, тому що ця організаційна особливість має велике значення для координації ланок надання медичної допомоги [14].

Проблеми координації та інтеграції в охороні здоров'я країн із системою «воротарства»

У таких країнах, як Данія, Нідерланди та Великобританія, лікарі загальної практики посідають центральне положення в системі охорони здоров'я, що здебільшого ґрунтується на їхній ролі «воротарів». Усі громадяни зареєстровані в так званій системі індивідуалізованого списку загальної практики. Пацієнти звертаються спочатку до лікаря загальної практики, який вирішує, які медичні послуги потрібно надати. Більшість медичних препаратів можна придбати тільки за рецептом лікаря. До того ж інші постачальники медичних послуг консультують лише за наявності направлення лікаря загальної практики. Лікарі-«воротарі» прагнуть, по можливості, самостійно лікувати пацієнтів, направляючи їх до фахівців-медиків лише тоді, коли це необхідно. Такі лікарі є «гідами» пацієнтів у системі охорони здоров'я, гарантуючи, що останні отримують належне спостереження. Ця роль лікарів покликана забезпечити орієнтування пацієнтів та збільшення швидкості реагування системи на загрози здоров'ю. Їхнє центральне положення також дає змогу вести медичну документацію пацієнтів, забезпечуючи, таким чином, безперервність спостереження за станом хворого.

Контроль з боку лікарів загальної практики за звертанням до фахівців у лікарні або за іншими високовартісними медичними послугами дає змогу скоротити або обмежити витрати системи охорони здоров'я. Завдяки координувальній ролі вони поліпшують або підтримують якість медичних послуг. Таким чином, лікарів загальної практики розглядають як координаторів комплексних пакетів послуг, які одержують пацієнти, що поліпшує безперервність спостереження. Водночас «воротарство» є механізмом для обмеження доступу до вигіднішого лікування та скорочення витрат охорони здоров'я за рахунок пацієнта.

Деякі дослідження доводять ефективність «воротарства» [6, 7, 8, 15, 16]. Однак, наприклад, E.A. Halm і співавт. (1997) показали, що питання збалансованого досягнення подвійної мети — скорочення витрат і поліпшення якості охорони здоров'я — під час застосування цієї моделі насправді не доведено [10].

У державній системі охорони здоров'я Великобританії головну увагу сконцентровано на проблемах координації первинної та вторинної госпітальної медичної допомоги, особливо на недостатньому обміні інформацією через професійну конкуренцію між госпітальними лікарями та лікарями загальної практики.

Проблеми обміну інформацією між постачальниками медичних послуг поширені також у Нідерландах. Вони призводять до проблем в інформуванні пацієнтів (які одержують різну інформацію від різних постачальників), розриву безперервності (необхідність очікування обслуговування й відсутність «плавного потоку» пацієнтів через систему охорони здоров'я), менш ефективного використання ресурсів охорони здоров'я (постачальники медичних послуг не знають, які діагностичні процедури або яке лікування вже призначали попередні лікарі, і тому дублюють їх). Ще одна проблема — значна кількість обов'язків, покладених на лікарів загальної практики [12], зокрема профілактичні заходи, невідкладна медична допомога, спостереження пацієнтів із хронічними захворюваннями та іноді екстрена медична допомога (поза офісом). Координувати ці завдання доволі складно, враховуючи, що в середньому список включає 2250 пацієнтів. Дослідження, проведене в Нідерландах, показало, що робоче навантаження лікарів загальної практики впливає на медичні послуги, які вони надають щодня [11]. Завантажені лікарі загальної практики проводять коротші консультації з окремими пацієнтами, виконують менше технічних медичних втручань (ін'єкції, малі хірургічні втручання), частіше пропонують медикаментозне лікування та частіше направляють пацієнтів до інших постачальників первинної медичної допомоги (головним чином до фізіотерапевтів), ніж менш зайняті лікарі загальної практики. Крім того, координування вимагає часу, який не завжди є через велику кількість пацієнтів, більшу кількість адміністративних завдань, необхідність підвищувати медичну кваліфікацію.

Проблеми координації та інтеграції в охороні здоров'я країн без системи «воротарства»

У системах охорони здоров'я інших європейських країн загальна практика — сімейна медицина не мала центрального положення. Наприклад, у французькій системі охорони здоров'я пацієнти могли самі обирати постачальника медичних послуг. У разі необхідності амбулаторного лікування вони можуть звернутися до лікаря загальної практики або лікаря-фахівця, зокрема

дерматовенеролога, без направлення іншого лікаря або будь-яких інших обмежень. Вони також можуть вибирати між приватними медичними практиками та амбулаторними відділеннями в лікарнях. Хоча обов'язкова реєстрація в одного лікаря загальної практики не потрібна, пацієнти зазвичай надають перевагу одному лікарю. Лише зрідка трапляються випадки пошуків іншого лікаря загальної практики. Існують відмінності бажаних консультацій, які ґрунтуються на соціальному статусі пацієнтів. Так, пацієнти верхніх соціальних прошарків надавали перевагу спостереженню у лікарів-фахівців, а люди фізичної праці консультувалися у лікарів загальної практики [14].

З 1 січня 2005 року у Франції набрав чинності закон про обов'язкове «воротарство». Базову медичну допомогу (сімейна медицина) надають приватні лікарі загального профілю, вони ж виконують функцію «воріт» у систему. Пацієнт може не декларувати вибору певного лікаря, але якщо він цього не зробив або звернувся до лікаря-фахівця без направлення сімейного лікаря, то фонд обов'язкового страхування рефінансує тільки 30 % вартості консультації [5, 14].

У Німеччині відповідно до законодавства фонди державного обов'язкового страхування повинні надавати оплату амбулаторного, стаціонарного та стоматологічного лікування. Пацієнти мають право самостійно обирати лікаря загальної практики, за бажанням змінювати його або ж звернутися безпосередньо до фахівця. Проте з 2004 року за кожену консультацію лікаря широкого профілю чи фахівця хворі платять 10 євро, що є лише формальністю, оскільки медичні послуги державі обходяться в кілька десятків разів дорожче [2, 5].

В Італії послуги громадської охорони здоров'я надають локальні медичні підприємства (ЛМП), що працюють у сфері профілактики захворювань та формування здорового способу життя, безпеки продуктів харчування, запобігання професійним захворюванням і виробничим травмам, а також у сфері ветеринарії.

Послуги первинної медико-санітарної допомоги надають лікарі загальної практики, педіатри та незалежні лікарі, які працюють самостійно за державним контрактом (самозайняті). Пацієнти можуть отримати допомогу фахівця вузької спеціалізації, зокрема дерматолога, за направленням лікаря загальної практики, в окремих випадках громадяни можуть звернутися до спеціаліста безпосередньо, скориставшись центральною електронною системою запису (centrounico di prenotazione (CUP) [4].

Проблеми реорганізації процесів координації та інтеграції в українській системі охорони здоров'я

У процесі реформування вітчизняної охорони здоров'я відповідно до Програми економічних реформ на 2010–2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава» відбуватиметься зміщення акцентів на первинну ланку медичної допомоги, що неминуче матиме наслідком зміни процесів координації та інтеграції між ланками, що склалися до цього часу. Під час вирішення питання оптимізації дерматовенерологічної служби у процесі реформування доцільно вирішити, яку частину повноважень дерматовенерологів можна передати на первинну ланку медичної допомоги без погіршення здоров'я населення та відповідного підвищення рівнів медико-соціальних ризиків для національної безпеки України. Адже дерматовенерологія є соціальною дисципліною, оскільки від самого започаткування розв'язує не лише медичні, а й соціально-економічні проблеми. 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, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.10.2011 № 646, передбачає: «Пацієнти 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», тобто визначає роль лікаря загальної практики як «воротаря» [3]. Самостійне лікування чи ведення пацієнта після уточнення діагнозу в дерматовенеролога пропонується при atopічному дерматиті та кропив'янці у дітей, при дерматитах (до яких зараховано під застарілою назвою герпетиформний дерматоз Дюринга з групи бульозних дерматозів, лікування якого віднесено до компетенції вторинної ланки), токсикодерміях, екземі, вузловій еритемі, себорейі, вітіліго, вульгарних вуграх, грибкових інфекціях шкіри (хоча цей же документ в іншій частині вимагає направлення для лікування при мікозах шкіри — синонім грибкових інфекцій шкіри — до спеціаліста). Також самостійно сімейний лікар має вести пацієнтів з піодерміями і чомусь окремо виділеними фоліку-

літом, стрепто- і стафілодерміями (хоча вони найчастіші з груп піодермій). Водночас піодермії як загальне поняття цей наказ Міністерства охорони здоров'я рекомендує лікувати повністю самостійно, а 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 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 в разі невстановленого сімейним лікарем діагнозу дерматозу в наказі № 646 також немає, що робить цю частину обов'язків сімейного лікаря юридично неврегульованою, спонукаючи його чинити на власний розсуд, що може призвести до необґрунтованої втрати діагностичного часу. Безперечно, цей наказ потребує ґрунтовного доопрацювання і уточнення за безпосередньою участю фахових асоціацій лікарів усіх спеціальностей [1, 3]. Доцільною є розроблення за участю заінтересованої громадськості акта Кабінету Міністрів України, який унормував би принципи координування діяльності ланок медичної допомоги і визначення «маршруту» пацієнта вітчизняною системою охорони здоров'я.

Висновки

Наведені дані свідчать, що фрагментованість медичної допомоги та проблеми координації і безперервності медичної допомоги є актуальними у багатьох державах незалежно від типу системи охорони здоров'я. У зв'язку із реформуванням сфери охорони здоров'я, що проводиться сьогодні в Україні, серед інших питань, які потребують першочергового вирішення, постають питання координації діяльності ланок надання медичної допомоги. Від адекватного вирішення цього питання залежить ефективність діяльності спеціалізованих служб, зокрема дерматовенерологічної, що потребує розроблення та видання відповідної нормативно-правової бази з урахуванням вітчизняного і світового досвіду, а також соціально-економічних і медико-соціальних реалій.

Список літератури

1. Короленко В.В., Степаненко В.І., Хара О.І. та ін. Проблеми державного управління дерматовенерологічною службою в ході реформування вітчизняної сфери охорони здоров'я // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 1 (48).— С. 9—24.
2. Нагребецкий А. Реформирование системы здравоохранения Германии— от хорошего к лучшему // Здоров'я України.— 2007.— № 5.— С. 16—17.
3. Наказ МОЗ України від 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.
4. Системы здравоохранения: время перемен / Италия. [Електронний ресурс].— 2010.— Режим доступу: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/155553/E93666sumR.pdf.
5. 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.
6. Delnoij D.M.J., Van Merode G., Paulus A., Groenewegen P.P. Does general practitioner curb health care expenditure? // J. of Health Services Research and Policy.— 2000.— N 1.— P. 2—26.
7. Gervas J., Perez-Fernandez M., Starfield B.H. Primary care, financing and gatekeeping in western Europe // Family Practice.— 1994.— N 11 (3).— P. 307—317.
8. Gross R., Tabenkin H., Brammli-Greenberg S. Who needs a gatekeeper? Patients' views of the role of the primary care physician // Family Practice.— 2000.— Vol. 17.— P. 222—229.
9. Grundmeyer H.G.L.M. General practitioner and specialist why do they communicate so badly? // Eur. J. of General Practice.— 1996.— N 2.— P. 53—54.
10. Halm E.A., Causino N., Blumenthal D. Is gatekeeping better than traditional care? A survey of physicians' attitudes // J. of the Am. Med. Ass.— 1997.— Vol. 26.— P. 1677—1681.
11. Hutten J.B.F. Workload and provision of care in general practice. An empirical study of the relation between the workload of Dutch general practitioners and the content and quality of their care // Utrecht: NIVEL (thesis, University of Utrecht).— 1998.— 243 p.
12. Moll van Charante E.P., Delnoij D.M.J., Ijzermans C.J., Klazinga N.S. Van spelverdeler tot speelbaP De veranderde rol en positie van de Nederlandse huisarts // Huisarts en Wetenschap.— 2002.— Vol. 45 (2).— P. 70—75.
13. Preston O., Cheater F., Baker R., Heamshaw H. Left in limbo: patients' views on care across the primary/secondary interface // Quality in Health Care.— 1999.— Vol. 8 (1).— P. 16—21.
14. Rico A., Wienke G., Voerger W. Первичную медицинскую помощь — на место водителя? Вторая часть: изменение институциональных мер. Глава 5. Трудность координации: роль специалистов первичной медицинской помощи в объединении // Главный врач.— 2007.— № 3.— С. 31—43.
15. Shi L., Starfield B., Kennedy B., Kawachi I. Income inequality, primary care and health indicators // J. of Family Practice.— 1999.— Vol. 48 (4).— P. 275—284.
16. Starfield B. Primary care and health // J. of the Am. Med. Ass.— 1991.— Vol. 266 (16).— P. 2268—2271.

В.І. Степаненко¹, В.В. Короленко²

¹Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

²Департамент здравоохранения Киевской областной государственной администрации

Проблемы координации и интеграции деятельности звеньев предоставления медицинской помощи в условиях реформирования сферы здравоохранения Украины и их значение в работе дерматовенерологической службы

Интеграция и координация являются в настоящее время чрезвычайно важными проблемами в организации здравоохранения. Проблемы деления и разделения услуг, отсутствия обмена информацией и сотрудничества между поставщиками здравоохранения продолжительное время обсуждались в странах Европы. Актуальность вопроса возрастает в связи с увеличением заболеваемости, распространением и доминированием хронических заболеваний, а также сопутствующих патологий, которые стимулирует возрастание спроса на медицинские услуги в целом и более сложные, междисциплинарные медицинские услуги в частности. Пациенты, которых лечит более одного поставщика медицинских услуг, станут особенно незащитными перед неблагоприятными последствиями неэффективной координации и обмена информацией.

Актуальность действенной координации будет возрастать и вследствие возможности увеличения «полномочий пациентов» и индивидуализации медицинских услуг. Также в недалеком будущем шире будет применяться смещение акцентов из системы здравоохранения, ориентированного на обслуживание. Это означает, что в центре организации предоставления медицинских услуг будут нужды пациентов, и максимальное удовлетворение их будет нуждаться в определенных координирующих действиях. Наблюдается тенденция к изменению места предоставления медицинских услуг (институциональные медицинские услуги на амбулаторные), внедрению новейших высоких технологий, многие из которых могут использоваться в амбулаторных условиях. Это будет приводить к тому, что и пациенты с более сложными случаями можно будет лечить дома. Чрезвычайно будет содействовать этому распространение электронного здравоохранения и телемедицины.

Приведенные в работе данные свидетельствуют, что фрагментированность медицинской помощи и проблемы ее координации и непрерывности актуальны во многих государствах независимо от типа системы здравоохранения. В связи с реформированием сферы здравоохранения, проводимым сейчас в Украине, среди других вопросов, которые нуждаются в первоочередном решении, стоит вопрос координации звеньев предоставления медицинской помощи.

От адекватного решения этого вопроса зависит эффективность деятельности специализированных служб, в частности дерматовенерологической, что требует разработки и принятия соответствующей нормативно-правовой базы с учетом отечественного и мирового опыта, а также социально-экономических и медико-социальных реалий.

Ключевые слова: координация деятельности, интеграция деятельности, дерматовенерология, общая практика-семейная медицина, реформа здравоохранения.

V.I. Stepanenko¹, V.V. Korolenko²

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

²*Department of Health of Kyiv Regional State Administration*

Problems of coordination and integration of health care providers during reform in health care field of Ukraine and their significance in the dermatovenereologic service

The issues of integration and coordination are of great importance in health care today.

For a long time the problems of division and lack of coordination of services as well as lack of information sharing and collaboration among health care providers were discussed in many European countries. Recently, this problem has become particularly pressing due to the increased incidence, distribution and dominance of chronic diseases as well as related disorders. It stimulates the growth of demand for health services in general and more complex, interdisciplinary health services in particular. A larger number and variety of health care services is required. Patients treated by more than one health care provider will be particularly vulnerable to the adverse effects of inadequate coordination and information sharing.

The relevance of effective coordination also grows due to the possibility of increasing the «authority of patients» and individualization of health care. Also in the near future, there will be a wider shift in emphasis from the health service-orientation («type of available medical services determines the type of medical treatment»), to the patient orientation («the real needs of the patient determine the type of medical treatment provided»). It means that the organization of medical services will be focused on the needs of patients and meeting these needs will require some coordination actions. There is a tendency to changing the place of provision of health services (institutional medical services are substituted for outpatient ones), the introduction of new high technologies, many of which can be used in an outpatient setting. More complex cases will be treated at home. Spread of e-health and telemedicine contributes a lot to this process.

These data indicate that the problems of lack of coordination and continuity of health care are relevant in many countries, regardless of the type of health care system. Questions of coordination of health care units arise among other issues requiring urgent solutions in connection with the reform of health care system in Ukraine. An adequate solution of this question determines the effectiveness of specialized services, such as dermatovenereologic, which requires the development and publication of an appropriate regulatory framework taking into account the domestic and international experience as well as the existing socio-economic and medical-social realities.

Key words: coordination of activities, integration of activities, skin and venereal diseases, general practice – family medicine, health care reform.

Дані про авторів:

Степаненко Віктор Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Короленко Володимир Васильович, к. мед. н., начальник управління лікувально-профілактичної допомоги Департаменту охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації
04053, м. Київ, вул. Артема, 45. E-mail: info@estetmed.org

Н.О. Волошина, О.І. Денисенко, В.Л. Васюк
Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Особливості клініки та перебігу вульгарних вугрів на тлі супутньої гелікобактерної інфекції гастродуоденальної локалізації

Торпідність перебігу, часті рецидиви та низькі результати лікування вульгарних вугрів можуть бути зумовлені наявністю прихованих джерел інфекції як причини стійких імунodefіцитних порушень в організмі.

Мета роботи — вивчити поширеність інфекції *Helicobacter pylori* гастродуоденальної локалізації у хворих на вульгарні вугри та з'ясувати її можливий вплив на клініку і перебіг дерматозу.

Матеріали та методи. Обстежено 96 хворих на вульгарні вугри, з них у 73,9 % осіб встановлено середній, у 19,8 % — тяжкий та у 6,3 % — легкий ступінь тяжкості. Гастродуоденальну патологію виявляли за клінічними, ендоскопічними, гістологічними критеріями, а їх гелікобактерну природу — за імунологічними та гістологічними.

Результати та обговорення. Гелікобактерасоційовану патологію гастродуоденальної локалізації (гастрит, гастродуоденіт, зокрема ерозивний) виявили у 44 (47,92 %) пацієнтів із вульгарними вуграми. Гастродуоденальна патологія характеризувалася субклінічними виявами анамнестичною тривалістю 1–3,5 року. Вульгарні вугри у цієї групи хворих виявлялися вірогідно більшою кількістю висипних елементів на шкірі, особливо гнійничкових утворень і вузлів, та більш тяжкими формами хвороби. Імунологічно за наявності гелікобактерасоційованої патології спостерігалися глибші порушення в Т-клітинній ланці за окремими показниками (CD4⁺), неспецифічної резистентності організму (НСТ-тест стимульований) та циркулюючих імунних комплексів. Отримані дані засвідчують, що гелікобактерасоційовані ураження гастродуоденальної локалізації помірно посилюють клінічні вияви вульгарних вугрів, ступінь їх тяжкості та поглиблюють явища вторинного імунodefіциту.

Висновки. Майже у половини хворих на вульгарні вугри наявні субклінічні фактори гелікобактерасоційованої гастродуоденальної патології, які погіршують тяжкість виявів вугрової хвороби. За наявності гелікобактерасоційованої патології хворим на вульгарні вугри доцільно здійснювати ерадикаційну та імуностимулювальну терапію.

Ключові слова

Вульгарні вугри, гелікобактерна інфекція, коморбідність.

Актуальність вульгарних (звичайних) вугрів (*acne vulgaris*) визначає їхнє значне поширення, особливо в осіб підліткового та молодого дієздатного віку, а також поліфакторну, ще не достатньо вивчену природу виникнення і торпідність перебігу дерматозу з частими тривалими рецидивами [7, 10, 17, 21], що є причиною погіршення якості життя пацієнтів, розвитку в них депресивних станів та соціальної дезадаптації [3, 20, 25, 26].

Важливість медико-соціальних аспектів вульгарних вугрів зумовлює актуальність подальшого поглибленого вивчення патогенетичних ланок цього дерматозу з метою удосконалення та розроблення терапевтичних підходів, що зазначено у звіті експертів Глобального альянсу з поліпшення наслідків вульгарних акне [24].

На сьогодні виконано ґрунтовні дослідження щодо ролі дисбалансу статевих гормонів (зокрема, гіперандрогенемії), імунологічних порушень та мікробіоценозу шкірних висипів у виникненні різних за ступенем тяжкості вульгарних вугрів [3, 9, 11, 13]. Водночас доведено вагоме значення уражень гепатобіліарної системи та дисбіозу кишечнику в патогенезі вульгарних акне [16, 21]. Також є дані, що ступінь тяжкості виявів і перебігу вульгарних вугрів значною мірою залежить від ступеня вираженості імунологічних порушень, зокрема фонового вторинного імунodefіциту [20, 22]. Однак вторинний імунodefіцитний стан, як відомо, може бути поліфакторним, суматійним і виникати внаслідок низки інших супутніх прихованих чи субклінічних патологіч-

них процесів в організмі, екологічних та інших зовнішніх негативних впливів, неповноцінності харчування, тривалого вживання медикаментозних засобів, зокрема антибіотиків, які є причиною розвитку дисбіозу кишечника тощо [6, 8, 12].

Відомо, що мікробіота кишечника становить понад половину (близько 2–2,2 кг) загальної маси мікробіоти людського організму й відіграє важливу роль в його життєдіяльності, забезпечуючи захисну, детоксикаційну та імунорегуляторну функції, беручи участь у перетравлюванні певних харчових речовин та синтезі окремих вітамінів тощо [5]. Імунорегуляторна роль мікробіоти кишечника реалізується, головним чином, через взаємодію продуктів її життєдіяльності з багатим лімфатичним апаратом (переважно пейєрові бляшки) різних відділів кишечника, через що його ще називають «четвертою імунною залозою» людського організму [17].

На думку окремих авторів, протягом людського життя так звані мікробні об'єми, зокрема в кишечнику, є постійними, оскільки людський організм оточений зовні і зсередини різними мікроорганізмами [2]. Однак «взаєморозуміння» між організмом людини і мікроорганізмами зберігається доти, доки кожен мікроорганізм перебуває в чітко відведеному для нього місці — біотопі. Таке симбіотичне співіснування забезпечує не лише стан здоров'я людини, а й повільно «вдосконалює» еволюційну адаптацію її до постійно змінних умов зовнішнього середовища. Отже, доцільно зберегти мікробіоту кишечника як еволюційно сформовану, але водночас протидіяти явним і прихованим патогенним та можливим тригерним інфекційним чинникам, які можуть прямо чи опосередковано впливати негативно на патогенетичні ланки хронічних дерматозів. Таку патогенетичну взаємозалежність патологічних процесів нині виокремлено з поняття «супутні захворювання» в точніше визначення «коморбідні процеси», що спонукає до прийняття терапевтичних рішень з метою поліпшення результатів лікування пацієнтів [1].

В останнє десятиріччя коморбідні явища вивчають у різних галузях медицини, зокрема і в дерматології [19]. Цей підхід доцільний і у вивченні патогенетичних ланок вульгарних вугрів. Так, одним з істотних чинників патогенезу вугрової хвороби може бути *Helicobacter pylori* — визнаний і поширений збудник гастроуденальної патології, який часто виявляють у багатьох осіб юнацького та зрілого віку [14].

В літературних джерелах є поодинокі повідомлення щодо можливої ролі *Helicobacter pylori* у розвитку рожевих вугрів [18, 23] та вульгарних акне [20]. Водночас наведені дані часто супереч-

ливі та недостатньо аргументовані, зокрема у хворих на різні клінічні форми акне, ймовірно, через недостатню ефективність попередніх методів діагностики й ерадикації *Helicobacter pylori* (міжнародні рекомендації I та II Маастрихтського консенсусу 1995 і 2000 років відповідно) порівняно з удосконаленими міжнародними рекомендаціями з діагностики та ерадикації *Helicobacter pylori* (за III та IV Маастрихтським консенсусом 2005 і 2010 років відповідно). Все це визначає актуальність подальших досліджень щодо визначення ролі *Helicobacter pylori* у патогенезі вульгарних вугрів з метою оптимізації лікування та профілактики загострень дерматозу.

Мета роботи — вивчити поширеність інфекції *Helicobacter pylori* гастроуденальної локалізації у хворих на вульгарні вугри та з'ясувати її можливий вплив на клініку і перебіг дерматозу.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 96 хворих на вульгарні вугри віком від 16 до 29 років, з них 42 — чоловічої статі, 54 — жіночої. Згідно із загальноприйнятими критеріями класифікації вугрової хвороби [13, 17] середній ступінь тяжкості дерматозу виявлено в 71 (73,9 %) пацієнта, тяжкий клінічний перебіг — у 19 (19,8 %), легкий — у 6 (6,3 %). Давність захворювання шкіри становила від 1,5 до 5,5 року (в середньому 4,1 року). Групу контролю становили 20 практично здорових осіб подібного віку.

Пацієнтів було комплексно обстежено згідно з наказом МОЗ України від 08.05.2009 № 312 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання». Водночас хворі на звичайні вугри пройшли гастроентерологічний комплекс обстеження, що передбачав ретельне опитування на предмет виявлення симптомів недовідленої диспепсії (відрижка повітрям, кислим, їжею, печія, тяжкість, дискомфорт у надчрепній ділянці, здуття, «бурчання» в животі, схильність до нестабільності кишкових випорожнень), з'ясування давності виявів хвороби, застосованих раніше методів діагностики й лікування у зв'язку з гастроентерологічною патологією, а також огляд язика, пальпація органів черевної порожнини, скринінгове дослідження калу на антиген *Helicobacter pylori* тест-системою «Фармаско» (Україна) [15]; у разі підозри на гастроуденальну патологію — проведення езофагогастрофіброскопії з прицільною біопсією слизової оболонки воротарної частини шлунка (2–3 біоптати), мікросондовою ендоскопічною рН-метрією та морфологічним підтвердженням наявності й ступеня обсіменіння слизової обо-

лонки шлунка *Helicobacter pylori* за Л.Й. Аруїном (2000).

Хворим на вульгарні акне також проводили імунологічне дослідження крові з визначенням показників Т- і В-ланки імунітету (імуноферментним методом з використанням специфічних моноклональних антитіл виробництва ТОВ «Сорбент ЛТД» (Москва) — СД3⁺, СД4⁺, СД8⁺, СД28⁺); вмісту імуноглобулінів класів М, G, А у сироватці крові (методом радіальної імунодифузії в агарі за Manchini, 1965); концентрацію ЦІК (методом преципітації в 3,5 % розчині поліетиленгліколю з подальшим фотометруванням за Ю.А. Гриневич, Л.Я. Каменець, 1986).

Ступінь тяжкості імунологічних порушень оцінювали за кожним з показників імунограми (А.В. Караулова та співавт., 2011). Відхилення від норми в межах від 15 до 33 % визначали як перший (легкий) ступінь; від 34 до 66 % — другий (помірний) ступінь та вище 66 % — третій (тяжкий) ступінь.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено методами статистичного аналізу [4] з використанням комп'ютерної програми PAST Version 2.05 (2001). Для оцінки характеру зв'язків між досліджуваними показниками застосовано непараметричний дисперсійний аналіз Фрідмана з визначенням χ -квадрату; залежність між показниками вважали вірогідною, якщо значення χ -квадрату перевищувало критичне.

Результати та обговорення

За результатами проведених досліджень гелікобактерасоційовану патологію гастродуоденальної зони (гастрит, гастродуоденіт, зокрема й ерозивний (6 випадків)), виявлено у 44 (47,92 %) із 96 обстежених хворих на вульгарні вугри.

Гастродуоденальна патологія у хворих на вульгарні вугри з *H. pylori* переважно характеризувалася олігосимптоматикою: нечаста або помірна відрижка повітрям, їжею чи кислим, печія, нудота в разі порушення режиму харчування чи вживання окремих медикаментів. Об'єктивно в усіх пацієнтів виявлено білий наліт на язичку, де-що рідше (у 12 осіб — 27,3 %) — незначну або помірну болочість у пілородуоденальній ділянці.

Таким чином, результати обстеження засвідчили, що гастродуоденальна патологія у хворих на вульгарні акне характеризується переважно субклінічними формами. Тому діагноз у цих пацієнтів було верифіковано шляхом верхньої ендоскопії з одночасним проведенням мікросондової шлункової рН-метрії методом В.М. Чорнобрового (1988) та біопсії слизової оболонки тіла і антрального відділу шлунка. Виявлено хронічний гастрит, неатрофічні форми у 19 (43,2 %)

пацієнтів та гастродуоденіт з активними ознаками загострення у 25 (56,8 %) хворих на вульгарні акне. Анамнестично тривалість виявленої гастродуоденальної патології у більшості пацієнтів становила 1—3,5 року.

Встановлено, що м'які клінічні вияви гастродуоденальної патології слабо корелювали зі значною ендоскопічною симптоматикою, зокрема і у випадках високого рівня шлункового кислотоутворення (31 випадок — 70,4 %) та ерозивних процесів слизової оболонки шлунка (6 випадків — 13,6 %), а більшість пацієнтів (26 осіб — 59,1 %) взагалі не надавали будь-якого значення своїм суб'єктивним відчуттям щодо системи травлення.

Обстежений контингент хворих на вульгарні акне було поділено на дві групи: основну — 44 пацієнти, в яких було виявлено гастродуоденальну патологію, асоційовану з *Helicobacter pylori*, та порівняльну (52 пацієнти) групу — без патології гастродуоденальної зони.

Оцінка клінічних симптомів та перебігу вульгарних вугрів на підставі опитування хворих, вивчення клінічних виявів дерматозу та аналізу первинної медичної документації засвідчила, що обтяжена супутніми гелікобактерасоційованими захворюваннями гастродуоденальної зони вугрова хвороба виявляється невірогідно більшою загальною кількістю елементів висипки на шкірі, проте за вірогідної різниці гнійничкових елементів висипки (пустул) та глибоких запальних елементів (вузлів). Так, в основній групі у 12 (27,3 %) пацієнтів було діагностовано акне тяжких форм, у 31 (70,4 %) — середньої тяжкості, в 1 (2,3 %) — легкої форми; у групі порівняння — відповідно у 7 (13,5 %), 40 (76,9 %) та 5 (9,6 %) осіб. Використовуючи непараметричний дисперсійний аналіз Фрідмана, встановлено, що між частотою тяжких і легких форм вульгарних вугрів у пацієнтів основної та порівняльної груп є статистично вірогідна відмінність (χ_{1-2} -квадрат = 3,95 за критичного значення 3,84). За даними анамнезу також встановлено, що у хворих основної групи рецидиви дерматозу в середньому в 1,3 разу були частішими в зіставленні з пацієнтами групи порівняння.

Визначення показників системного імунітету у хворих на вульгарні вугри основної та порівняльної груп (таблиця) показало, що в обох групах спостерігаються однотипні та вірогідні порівняно з показниками контрольної групи зміни імунограми, які свідчать про вторинний імунодефіцитний стан, переважно за Т-клітинною ланкою. Встановлено, що в пацієнтів основної групи домінував другий ступінь імунних порушень, а в групі порівняння — перший.

Таблиця. Показники системного імунітету та неспецифічної резистентності крові у хворих на вульгарні вугри із супутньою гелікобактерасоційованою гастроудоденальною патологією (основна група) та без неї (група порівняння)

Досліджуваний показник	Контрольна група, М ± m (n = 20)	Хворі на вульгарні вугри (n = 96)			
		Основна група (n = 44)		Група порівняння (n = 52)	
		М ± m	Ступінь імунних порушень	М ± m	Ступінь імунних порушень
CD3, %	64,2 ± 4,85	44,22 ± 0,84*	I–II	49,16 ± 1,19*	I
CD4, %	37,6 ± 1,28	24,3 ± 1,12*	II	28,4 ± 1,16**	I
CD8, %	19,8 ± 1,54	15,9 ± 0,73*	II	17,1 ± 0,38	I
CD4/CD8	1,89 ± 0,16	1,52 ± 0,18	I	1,66 ± 0,12	I
CD22, %	8,2 ± 0,73	9,68 ± 0,28	I	9,3 ± 0,31	I
IgA, г/л	1,52 ± 0,05	1,91 ± 0,06*	I	1,88 ± 0,05*	I
IgM, г/л	1,43 ± 0,12	2,8 ± 0,05*	I	1,78 ± 0,04*	I
IgG, г/л	9,64 ± 1,16	12,47 ± 1,43	I	11,2 ± 1,26	I
Фагоцитарна активність, %	69,64 ± 3,16	58,21 ± 4,91	I	59,3 ± 2,12	I
Фагоцитарне число	6,6 ± 0,32	4,4 ± 0,21*	I	4,6 ± 0,28*	II
НСТ-тест спонтанний, %	21,4 ± 1,16	15,6 ± 1,22*	I	15,9 ± 1,09*	I
НСТ-тест стимульований, %	41,8 ± 1,84	22,4 ± 1,16**	II	25,1 ± 1,32*	II
Резерв бактерицидної активності фагоцитів, %	20,4 ± 1,32	6,8 ± 0,44**	III	9,2 ± 0,91*	II
Титр комплементу	0,04 ± 0,005	0,06 ± 0,004*	II	0,06 ± 0,003	II
Титр нормальних антитіл	7,6 ± 0,12	5,2 ± 0,62*	II	5,6 ± 0,48*	I
ЦК, од. опт. щільн.	78,0 ± 5,50	128,0 ± 6,44**	II	109,0 ± 5,25*	I

Примітка. * Вірогідність різниці показників порівняно з групою контролю; ** вірогідність різниці показників в основній групі та групі порівняння.

Міжгрупову вірогідність ($p < 0,05$) імунних порушень виявлено лише за показниками CD4⁺ (на 16,9 % менший у хворих основної групи) та ЦК (відповідно збільшений на 17,4 %), а за параметрами неспецифічної резистентності організму — лише за НСТ-тестом стимульованим, який є ознакою низького резерву дихальної функції нейтрофілів (зменшений на 12,1 % у хворих основної групи порівняно з пацієнтами порівняльної групи).

Отже, виявлені окремі зміни системного імунітету загалом не можна оцінювати як вияви глибших ступенів вторинного імунодефіциту у хворих на вульгарні акне із супутньою гелікобактерасоційованою гастроудоденальною патологією. Разом з тим слід зазначити, що індивідуальний аналіз параметрів імунограм пацієнтів з акне тяжких форм в обох групах порівняння продемонстрував закономірний другий ступінь

імунологічних порушень без міжгрупових відмінностей. Імовірно, більш значні імунологічні порушення при цих формах вульгарних акне мають у своїй основі й інші, потужніші фактори імуносупресії.

Таким чином, виявлені у хворих на вульгарні вугри зміни показників імунограми є свідченням вторинного імунодефіцитного стану, переважно за Т-клітинною ланкою, проте за вірогідних змін лише окремих досліджуваних показників (CD4⁺, ЦК, НСТ-тесту стимульованого) системного імунітету у хворих на вульгарні вугри із супутньою гелікобактерасоційованою гастроудоденальною патологією чи без неї.

Отже, практично у кожного другого хворого на вульгарні акне спостерігаються субклінічні форми хронічної гелікобактерасоційованої гастроудоденальної патології (гастрити, гастроудо-

деніти), яка помірно посилює клінічні вияви акне (частіше зустрічаються акне середньої тяжкості та його тяжкі форми), а також поглиблює ступінь імунологічних порушень, переважно за Т-клітинною ланкою та неспецифічною резистентністю організму. Виявлені особливості свідчать про приховану патогенетичну взаємозалежність цих патологічних процесів (коморбідність), що потрібно враховувати під час коригування лікувально-профілактичних заходів.

Список літератури

1. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности.— Иркутск: РИО ИГМАПО, 2012.— 283 с.
2. Богдельников И.В. Дифференциальная диагностика циклического и нециклического инфекционных процессов // Новости медицины и фармации.— 2012.— № 4 (402).— С. 16—19.
3. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А., Платонов В.В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью и постакне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 89—94.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ.— М.: Практика, 1998.— 459 с.
5. Горленко О.М., Пушкаренко О.А., Шкода-Ульянова Н.В. Диспепсия: синдром, захворювання.— Ужгород, 2005.— 140 с.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, врачей лечебного профиля всех специальностей.— 3-е изд., доп.— К.: ООО «Полиграф плюс», 2006.— 482 с.
7. Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Захаров В.К. и др. Эффективность применения препарата «Изотрексин» гель в лечении больных угревой болезнью // Дерматол., косметол., сексопатол.— 2009.— № 1—2 (12).— С. 333—337.
8. Караулова А.В. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие для врачей.— М.: МИА, 2002.— 656 с.
9. Коган Б.Г., Верба Е.А. Современные и наиболее безопасные подходы в комбинированном лечении акне: взгляд на проблему // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 2 (41).— С. 82—86.
10. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И. А. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 66—72.
11. Маштакова И.А., Огурцова А.Н. Комплексное лечение угревой болезни с учетом гормонального фона и микробиоценоза кожи // *Doctor*.— 2005.— № 1 (27).— С. 27—29.
12. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса: Руководство для врачей.— ГЭОТАР-Медиа, 2008.— 376 с.
13. Огурцова А.Н., Митряева Н.А., Маштакова И.А. Влияние гормонального фона на иммунологическую реактивность организма у больных акне.— К., 2004.— С. 69—70.
14. Передерий В.Г., Ткач С.М. Маастрихтский консенсус IV—2010: основные положения и их актуальность для Ук-

Висновки

Практично у половини (47,9 %) хворих на вульгарні вугри спостерігаються субклінічні форми хронічної гелікобактерасоційованої гастродуоденальної патології на тлі виразніших порушень окремих показників системного імунітету, що супроводжується тяжчим клінічним перебігом дерматозу. Це обґрунтовує проведення хворим з гелікобактерасоційованою патологією гастродуоденальної локалізації імуностимулювальної та ерадикаційної терапії.

- раины // Сучасна гастроентерол.— 2011.— № 6 (62).— С. 33—136.
15. Просолонко К.А. Оценка определения антигена *Helicobacter pylori* в кале после эрадикационной терапии при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях // *Здоров'я України*.— 2007.— № 7/1.— С. 1—3.
16. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы.— М.: ООО «ЮТКОМ», 2009.— 288 с.
17. Семенуца К.В., Ковальская Е.А., Салей Е.А. и др. Новые подходы в лечении среднетяжелых форм акне с применением препарата «Акнетин» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 4 (43).— С. 94—102.
18. Синькевич Е.Р., Молочков А.В., Цодиков Г.В., Матеев Д.Ю. Роль *Helicobacter pylori* в этиопатогенезе розацеа и использование нового метода терапии данной патологии // Тез. науч. работ IX Всерос. съезда дерматовенерологов.— М., 2005.— Т. 1.— С. 97.
19. Ткаченко С.Г., Біловол А.М., Кондрашова В.В. та ін. Аналіз міжнародного досвіду вивчення коморбідності псоріазу та метаболічного синдрому // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 2.— С. 29—36.
20. Федорич Л.Я. Медичні аспекти вугрової хвороби і розацеа // *Therapia*.— 2011.— № 2 (55).— С. 15—19.
21. Шупенько О.М., Степаненко В.І. Сучасні погляди на проблему вугрової хвороби та перспективні шляхи подальшого дослідження патогенезу цього дерматозу // *Дерматовенерол., сексопатол.*— 2009.— № 1—2 (12).— С. 121—134.
22. Collier Ch., Harper J., Cautrell W. The prevalence of acne in adults 20 years and older // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2008.— Vol. 58.— P. 56—59.
23. Gedik G.K., Karaduman A., Sivri B. Caner Has *Helicobacter pylori* eradication therapy any effect on severity of rosacea symptoms? // *J. Europ. Acad. Dermatol., Venerol.*— 2005.— Vol. 19, N 3.— P. 398.
24. Management of Acne: A Report From Global Alliance to Improve Outcomes in Acne // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2003.— Vol. 49.— P. 1—38.
25. Niemeier V., Kupfer J., Gieler U. Acne vulgares — Psychosomatische Aspekte // *J. Deutsch. Dermatol. Gesellschaft.*— 2010.— Vol. 8, N 3 (suppl.)— P. 95—104.
26. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M. et al. What is the pathogenesis of acne? // *Exp. Dermatol.*— 2005.— Vol. 14.— P. 143—152.

Н.А. Волошина, О.И. Денисенко, В.Л. Васюк

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Особенности клиники и течения вульгарных угрей на фоне сопутствующей хеликобактерной инфекции гастродуоденальной локализации

Торпидность течения, частые рецидивы и низкие результаты лечения вульгарных угрей могут быть обусловлены наличием скрытых источников инфекции, усугубляющих иммунологические нарушения в организме.

Цель работы — изучить распространенность инфекции *Helicobacter pylori* гастродуоденальной локализации у больных вульгарными угрями и определить возможное ее влияние на клинику и течение дерматоза.

Материалы и методы. Обследовано 96 больных вульгарными угрями, из них у 73,9 % установлена средняя, у 19,8 % — тяжелая и у 6,3 % — легкая степень тяжести. Гастродуоденальную патологию определяли клиническими, эндоскопическими, гистологическими методами, а ее хеликобактерную природу — иммунологическими и гистохимическими.

Результаты и обсуждение. Хеликобактерассоциированную патологию гастродуоденальной локализации (гастрит, гастродуоденит, в т. ч. эрозивный) выявлено у 47,92 % пациентов с вульгарными угрями. Гастродуоденальная патология характеризовалась субклиническими проявлениями с анамнестической давностью 1—3,5 года. Вульгарные угри у этой группы больных проявлялись большим количеством висыпных элементов на коже, особенно гнойничковых образований и узлов, а также более тяжелыми формами болезни. Иммунологически при наличии хеликобактерассоциированной патологии наблюдались достоверно более глубокие нарушения в Т-клеточном звене за отдельными показателями (CD4⁺), неспецифической резистентности (НСТ-тест стимулированный) и циркулирующих иммунных комплексов. Полученные данные свидетельствуют, что хеликобактерассоциированные поражения гастродуоденальной локализации умеренно усиливают клинические проявления вульгарных угрей, степень их тяжести и углубляют явления вторичного иммунодефицита.

Выводы. Почти у половины больных вульгарными угрями имеют место субклинические формы хеликобактерассоциированной гастродуоденальной патологии, ухудшающие тяжесть проявлений угревой болезни. При наличии хеликобактерассоциированной патологии больных вульгарными угрями целесообразна эрадикационная и иммуностимулирующая терапия.

Ключевые слова: вульгарные угри, хеликобактерная инфекция, коморбидность.

N.O. Voloshyna, O.I. Denysenko, V.L. Vasyuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Peculiarities of clinical picture and course of acne vulgaris against concomitant *Helicobacter pylori* infection of gastroduodenal localization

Torpid course, frequent relapses and poor results of treatment of acne vulgaris may be caused by the presence of hidden sources of infection contributing to the immunological abnormalities in the body.

Purpose — to examine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection of gastroduodenal localization in patients with acne vulgaris and to determine its possible impact on the clinical picture and course of dermatosis.

Materials and methods. The study involved 96 patients with acne vulgaris: 73.9 % — of moderate form, 19.8 % — of severe form, 6.3 % — of light form. Gastroduodenal pathology was determined by clinical, endoscopic, histologic methods, and its *Helicobacter pylori* nature — by immunological and histochemical methods.

Results and discussion. *Helicobacter pylori*-associated pathology of gastroduodenal localization (gastritis, gastroduodenitis, including erosive) was detected in 47.92 % of patients with acne vulgaris. Gastroduodenal pathology was characterized by sub-clinical manifestations with a history of 1—3.5 years. Acne vulgaris in this group of patients were manifested by extensive rashes, especially pustular formations, as well as more severe forms of the disease. Significantly more profound disturbances in the T-cellular part were observed in the presence of *Helicobacter*-associated pathology according to certain indicators (CD4⁺), non-specific resistance (stimulated Nitro Blue Tetrazolium Reduction Test) and circulating immune complexes. The data obtained show that *Helicobacter*-associated gastroduodenal diseases moderately increase the clinical manifestations of acne vulgaris, the degree of their severity and aggravate the manifestations of secondary immunodeficiency.

Conclusions. Almost half (47.92 %) of patients with acne vulgaris have subclinical forms of *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases, worsening the severity of symptoms of acne and immunological status of the body. In case of *Helicobacter*-associated pathology in patients with acne vulgaris, eradication and immunostimulatory therapy is efficient.

Key words: acne vulgaris, *Helicobacter pylori* infection, comorbidity.

Дані про авторів:

Волошина Наталія Олександрівна, лікар-дерматовенеролог Чернівецького обласного дерматовенерологічного диспансеру, заочний аспірант кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету
E-mail: voloshka3@mail.ru

Денисенко Ольга Іванівна, д. мед. н., проф., зав кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету

Васюк Валентина Леонідівна, к. мед. н., доцент кафедри пропедевтики і внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету

В.Н. Смолиенко

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

О характере клинических признаков и параметров гемостаза у больных микробной экземой с варикозными трофическими язвами в процессе комплексного лечения

Цель работы — оценить клинические результаты и изменения в системе гемостаза, развивающиеся после системного применения L-аргинина гидрохлорида и местно аминокaproновой кислоты у больных микробной экземой.

Материалы и методы. Материалом исследования служила кровь, полученная при пункции локтевой вены. Изучено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена (ФГ), протромбиновый индекс (ПТИ), содержание фибриногена В (ФГ «В»), уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ), активаторная активность плазмы крови (АКАП), активность антитромбина III (АТ III). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение. Комплексное лечение с применением L-аргинина гидрохлорида оказывает очевидный клинический эффект, реализация которого предопределяется улучшением функции эндотелия сосудов, вследствие чего наблюдается тенденция к повышению концентрации естественного антикоагулянта — антитромбина III, который является ведущим механизмом борьбы с внутрисосудистым свертыванием крови. В то же время местное применение аминокaproновой кислоты, уменьшая протеолитическую активность крови, тем самым способствует эпителизации трофической язвы.

Выводы. В процессе предложенного нами лечебного подхода наблюдается тенденция к повышению концентрации антитромбина III, улучшение параметров гемостаза, отражающих факт уменьшения явлений гиперкоагуляции, что указывает на улучшение функции эндотелия — регрессирование микробной экземы, уменьшение размеров язвенного дефекта и эпителизации язвы.

Ключевые слова

Микробная экзема, гемостаз, лечение.

У больных микробной экземой, протекающей на фоне варикозной болезни вен нижних конечностей, наблюдаются сдвиги в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, которые прямо зависят от распространенности заболевания и его осложнений — трофических изменений кожи [8].

Рассматриваемые подходы к лечению микробной экземы прежде всего касаются местного лечения, тогда как без внимания остается то обстоятельство, что микробная экзема, как правило, возникает на фоне варикозной болезни ног, которая в свою очередь является частным проявлением мезенхимальной дисплазии соединительной ткани [4, 7] и с которой связаны минор-

ные изменения системы гемостаза. В связи с изложенным представляет интерес влияние L-аргинина гидрохлорида на клинический характер течения микробной экземы и возможные изменения системного гемостаза.

Как известно, аргинин является условно-незаменимой аминокислотой, обладающей большим спектром физиологических эффектов. L-аргинина гидрохлорид имеет антигипоксический, мембраностабилизирующий, антирадикальный эффекты. Но главное, что L-аргинина гидрохлорид является субстратом для NO-синтетазы — фермента, катализирующего синтез азота оксида в эндотелиоцитах, от которого непосредственно

зависит синтез антитромбина III, активатора плазминогена, эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором [2, 10, 14, 15].

Система L-аргинин — оксид азота играет значительную роль в обеспечении противоинфекционной защиты организма. Оксид азота принимает участие в регуляции тонуса гладких мышц, сосудов, коррекции иммунитета, нейромедиации, угнетает агрегацию тромбоцитов, опосредует их взаимодействие с эндотелиальными клетками [5, 6, 12, 17].

Доказано, что L-аргинин оказывает влияние на процесс нормального заживления различных ран. Это обусловлено исключительной ролью L-аргинина как единственного эндогенного источника азота оксида (NO) — одной из важнейших сигнальных молекул всех без исключения тканей организма. Превращение L-аргинина в организме происходит с участием двух основных ферментов NO-синтазы, что приводит к образованию NO и аргиназы, предполагающей образование L-пролина — субстрата для синтеза коллагена в тканях, необходимого в регенерации тканей [1, 3, 11, 16].

В литературных источниках описаны клинические эффекты, изменения лабораторных параметров как эффектов L-аргинина гидрохлорида, но отсутствуют сведения о его влиянии на параметры системного гемостаза.

Вместе с этим существенным аспектом возникновения и прогрессии трофической язвы является системная и местная активация протеолитических ферментов [9, 13, 18, 19], ингибиция которых с помощью местных средств может способствовать клиническому эффекту.

Цель исследования — оценить клинические результаты и изменения в системе гемостаза, развивающиеся после системного применения L-аргинина гидрохлорида и местно аминокaproновой кислоты у больных микробной экземой.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 95 пациентов. Основную группу составили 49 больных, которые, помимо традиционного лечения, включающего антибактериальную, десенсибилизирующую, антигистаминную терапию, венотоники, витамины группы А и Е, также получали «Тивортин» и 5 % аминокaproновую кислоту местно.

Больные были разделены на три группы:

- группа 1А (n = 15) — больные варикозной болезнью вен с ограниченной микробной экземой, которые получали «Тивортин» по 5 мл перорально 3 раза в сут в течение 15 дней и наружное лечение — влажно-высыхающие повязки с 5 % аминокaproновой кислотой 2 раза в сут.

- группа 2А (n = 18) — больные варикозной болезнью вен с ограниченной микробной экземой, осложненной трофической язвой, которые получали «Тивортин» 100 мл внутривенно капельно один раз в сутки через день, на курс 5—7 введений, с последующим пероральным приемом по 5 мл 3 раза в сут в течение 10 дней и такое же наружное лечение.

- группа 3А (n = 16) — больные варикозной болезнью вен с распространенной микробной экземой, осложненной трофической язвой, которые получали «Тивортин» 100 мл внутривенно капельно один раз в сут через день, на курс 7—10 введений, с последующим пероральным приемом по 5 мл 3 раза в сут в течение 15 дней и аналогичное наружное лечение.

Группу сравнения составили 46 пациентов соответственно групп 1Б (n = 16), 2Б (n = 16), 3Б (n = 14), которые получали традиционную комплексную терапию системными препаратами (антибиотики, десенсибилизирующие, антигистаминные препараты, венотоники, витамины группы А и Е). Выбор средств топической терапии основывался на учете фаз раневого процесса.

Материалом исследования служила кровь, полученная при пункции локтевой вены. Изучено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена (ФГ), протромбиновый индекс (ПТИ), содержание фибриногена В (ФГВ), уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ), активаторная активность плазмы крови (АКАП), активность антитромбина III (АТ III). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность лечения больных основной группы составила ($29 \pm 4,3$) дня. Исследование показало, что под влиянием предложенного нами лечения наблюдается выраженная динамика клинических признаков заболевания. Регресс признаков экземы наступал на 5—6-е сутки заболевания, а развитие грануляций — на 12—15-е сутки. В группе сравнения средняя продолжительность лечения составляла ($36 \pm 2,5$) дня, признаки экземы регрессировали на 10—12-е сутки, а грануляции в области трофических язв развивались на 20—24-е сутки.

Как свидетельствуют данные наблюдений, традиционное лечение включающее антибактериальные, десенсибилизирующие, антигистаминные средства, особенно у больных осложненной трофической язвой, не всегда способствуют закрытию язвенного дефекта или очевидной его эпителизации, хотя проявления микробной экземы регрессируют. Предлагаемая комплексная терапия обладает

Таблиця 1. Динаміка змін параметрів гемостаза в процесі лікування групи 1 у больних варикозною болістю вен з обмеженою мікробною екземою

Група обстеження	Показатель						
	АЧТВ, с	ФГ, г/л	ФГВ	ПДФ, мг/мл	АКАП, %	ПТИ, %	АТ III, %
Група 1 (n = 31) (до лікування) p ₁	53,4 ± 2,3 > 0,5	2,8 ± 0,4 > 0,5	Нет	1,154 ± 0,017 < 0,01	95,3 ± 2,2 < 0,05	98,2 ± 2,4 > 0,5	89,1 ± 1,7 < 0,001
Група 1А (n = 15) (після лікування) p ₁ p ₂	52,5 ± 2,5 > 0,5 > 0,5	2,7 ± 0,4 > 0,5 > 0,5	Нет	0,215 ± 0,02 < 0,01 < 0,01	97,4 ± 2,1 < 0,5 > 0,5	97,3 ± 2,8 > 0,5 > 0,5	99,2 ± 1,2 > 0,5 < 0,05
Група 1Б (n = 16) (після традиційного лікування) p ₁ p ₃	51,2 ± 2,4 > 0,5 > 0,5	2,8 ± 0,5 > 0,5 > 0,5	Нет	0,811 ± 0,01 < 0,05 < 0,01	96,2 ± 2,2 < 0,05 > 0,5	95,7 ± 2,5 < 0,05 > 0,5	86,1 ± 1,2 < 0,001 < 0,05
Група контролю (n = 20)	52,4 ± 2,2	2,4 ± 0,5	Нет	0,157 ± 0,018	101 ± 2,3	100,1 ± 2,8	100,2 ± 1,9

Примечание. p₁ — показатель статистической достоверности, высчитанный в сравнении с группой контроля; p₂ — показатель до лечения и после лечения в основной группе; p₃ — показатель больных группы сравнения и основной группы после лечения. То же в табл. 2 и 3.

Таблиця 2. Динаміка змін параметрів гемостаза в процесі лікування групи 2 у больних варикозною болістю вен з обмеженою мікробною екземою, ускладненою трофічною язвою

Група обстеження	Показатель						
	АЧТВ, с	ФГ, г/л	ФГВ	ПДФ, мг/мл	АКАП, %	ПТИ, %	АТ III, %
Група 2 (n = 34) (до лікування) p ₁	44,7 ± 2,2 < 0,001	3,4 ± 0,5 > 0,5	+ (15 %)	2,111 ± 0,01 < 0,001	84,2 ± 2,3 < 0,01	115,2 ± 2,5 < 0,05	84,2 ± 2,5 < 0,001
Група 2А (n = 18) (після лікування) p ₁ p ₂	53,4 ± 2,1 > 0,5 < 0,01	3,4 ± 0,4 > 0,5 > 0,5	Нет	0,162 ± 0,01 < 0,5 < 0,01	94,3 ± 2,7 < 0,05 < 0,01	105 ± 2,4 < 0,5 < 0,05	92,3 ± 2,7 < 0,01 < 0,01
Група 2Б (n = 16) (після традиційного лікування) p ₁ p ₃	46,7 ± 2,1 < 0,001 < 0,01	3,4 ± 0,3 > 0,5 > 0,5	Нет	0,198 ± 0,01 < 0,01 < 0,01	86,2 ± 2,2 < 0,001 < 0,01	112,2 ± 2,2 < 0,05 < 0,05	85,2 ± 2,1 < 0,01 < 0,05
Група контролю (n = 20)	52,4 ± 2,2	2,4 ± 0,5	Нет	0,157 ± 0,018	101 ± 2,3	100,1 ± 2,8	100,2 ± 1,9

двунправленим ефектом — лікування мікробної екземи і закриття язвенного дефекта.

Як свідчать представлені в табл. 1 дані, після проведеного лікування спостерігалося статистично достовірне зменшення вмісту продуктів деградації фібрину і збільшення вмісту активності АТ III.

При дослідженні параметрів системного гемостаза у больних варикозною болістю, з обмеженою мікробною екземою, ускладненою трофічною язвою, отримані наступні представлені в табл. 2 дані. Вони свідчать про те, що після комплексного лікування спостерігається статистично достовірне зменшення вмісту продуктів деградації фібрину, підвищення активаторної активності крові, підвищення рівня антитромбіна III, збільшення активірованого частинного тромбопластинового часу.

При вивченні впливу комплексного лікування больних варикозною болістю вен, ускладненою розповсюдженою мікробною екземою і трофічною язвою, встановлено наступні представлені в табл. 3 дані. Вони свідчать про те, що у больних зареєстровано статистично достовірне змінення практично всіх параметрів системного гемостаза позитивного характеру.

Яке значення можуть мати отримані нами дані? По-перше, комплексне лікування з застосуванням L-аргініну гідрохлориду надає очевидний клінічний ефект, реалізація якого передбачається покращенням функції ендотелію судин, внаслідок чого спостерігається тенденція до підвищення концентрації природного антикоагулянта — антитромбіна III, який служить ведучим механізмом боротьби з внутрисудинним згортанням крові. В той же

Таблиця 3. Динаміка змін параметрів гемостазу в процесі лікування групи 3 у больових варикозної болізню вен с распроотраненою мікробною екземою, ослооженною трофическою язвою

Група обстеоування	Показатель						
	АЧТВ, с	ФГ, г/л	ФГВ	ПДФ, мг/мл	АКАП, %	ПТИ, %	АТ-III, %
Група 3 (n = 30) (до лікування) p ₁	27,1 ± 2,7 < 0,001	4,6 ± 0,6 < 0,001	+++ (5 %) ++ (16 %) + (14 %)	3,211 ± 0,019 < 0,001	70,1 ± 2,5 < 0,001	119,2 ± 2,6 < 0,001	73,2 ± 2,1 < 0,001
Група 3А (n = 16) (після лікування) p ₁ p ₂	43,2 ± 2,7 < 0,01 < 0,001	3,1 ± 0,4 < 0,05 < 0,05	+ (12 %)	0,871 ± 0,01 < 0,01 < 0,001	88,3 ± 2,4 < 0,001 < 0,001	108,3 ± 2,4 < 0,005 < 0,001	89,2 ± 2,2 < 0,001 < 0,001
Група 3Б (n = 14) (після традиційного лікування) p ₁ p ₃	32,3 ± 1,8 < 0,001 < 0,01	3,9 ± 0,5 < 0,01 < 0,5	++ (6 %) + (14 %)	2,11 ± 0,02 < 0,01 < 0,01	81,2 ± 2,3 < 0,001 < 0,01	114,1 ± 2 < 0,01 < 0,5	80,1 ± 2,1 < 0,001 < 0,01
Група контролю (n = 20)	52,4 ± 2,2	2,4 ± 0,5	Нет	0,157 ± 0,018	101 ± 2,3	100,1 ± 2,8	100,2 ± 1,9

время приносящая местно амінокапронова кислота, уменьшая протеолитическую активность крови, тем самым способствует эпителизации трофическою язвы.

Выводы

Комплексное лечение микробною экземою у больових варикозною болізню вен нижних конечностей, включающее наружное нанесение 5 % раствора амінокапроновой кислоты и системное применение L-аргинина гидрохлорида, оказывает очевидный клинический эффект.

Наблюдается тенденция к повышению концентрации антитромбина III, улучшение параметров гемостазу, отражающих факт уменьшения явлений гиперкоагуляции, что указывает на улучшение функции эндотелия и свидетельствует о косвенном позитивном влиянии одномоментного применения L-аргинина гидрохлорида и местно 5 % раствора амінокапроновой кислоты.

Длительность применения L-аргинина гидрохлорида и местное использование 5 % амінокапроновой кислоты определяет клинические эффекты — регресс микробною экземою, уменьшение размеров язвенного дефекта и эпителизации язвы.

Список литературы

- Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Кузнецова Т.В., Кобылянский А.Г., Анциферов М.Б. Метаболизм L-аргинина у больових сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп // Пробл. эндокринологии.— 2004.— Т. 50, № 1.— С. 3—9.
- Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Сопsilium Medicum Ukraina.— 2008.— № 11.— С. 38—40.
- Закуцкий А.Н., Субботина Т.Ф. Аргинин в эндокринной системе // Вопр. биол. медиц. и фармац. химии.— 2005.— № 1.— С. 7—12.
- Кубышкин В.Ф., Захарьян Е.А. Биохимические, морфологические и доплерометрические критерии дисплазии соединительной ткани при варикозною болізню вен нижних конечностей // Кровообіг та гемостаз.— 2007.— № 1.— С. 85—88.
- Мавров Г.И., Кондакова А.К., Иващенко Л.В. Система «L-аргинина— оксид азота» и гликокаликс лимфоцитов в защитных реакциях макроорганизма при урогенитальной инфекции— перспективное направление исследований // Новости медицины и фармации.— 2009.— № 276.— С. 53—55.
- Реутов В.П., Сорокина Е.Г. NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота // Биохимия.— 1998.— Т. 63, вып. 7.— С. 1029—1040.
- Синоверська О.Б. Дисплазія сполучної тканини серця: морфологічний субстрат, теорії генезу // Галицький лікарський вісник.— 2002.— Т. 9, № 2.— С. 164—167.
- Смолиенко В.Н. Гемостазиологическая характеристика микробною экземою при варикозною болізню вен нижних конечностей // Дерматол. та венерол.— 2012.— № 3 (57).— С. 65—69.
- Смолиенко В.Н., Притуло О.А., Анисимова Л.В. Особенности неспецифической притеиназ-ингибиторной системы сыворотки крови у больових с микробною экземою, возникающей на фоне варикозною болізню вен // Тавр. мед.-биол. вестник.— 2012.— № 3, ч. 2 (59).— С. 224—225.
- Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 5 (85).— С. 97—109.
- Adriaio M., Chrisman C.J., Bielarsky M. et al. Arginine increases growth hormone gene expression in rat pituitary and CH3 cells // Neuroendocrinology.— 2004.— Vol. 79, N 1.— P. 26—33.
- Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans // J. Am. Coll. Cardiol.— 1999.— Vol. 34.— P. 631—638.
- Cook H., Stephens Ph., Davies K.J. et al. // J. Invest. Dermatol.— 2000.— Vol. 115.— P. 225—233.
- Ingarro L.J., Buga G.M., Wood K.S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1987.— Vol. 84.— P. 9265—9269.
- Lerrman A., Burnett J.C.Jr., Higano S.T. et el. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans // Circulation.— 1998.— Vol. 97.— P. 2123—2128.
- Li H., Meininger C.J., Hawker J.R. Jr. et al. Regulatory role of arginalis land II in syntheses of nitric oxide, polyamines and

- proline in endothelial cells. // *Am. J. Physiol.*— 2001.— Vol. 280.— P. 75—82.
17. Perez-Vizcaino F, Duarte J., Andriantsitohaina R. Endotelial function and cardiovascular disease effects of quercetin and wine polyphenols // *Free Radic. Res.*— 2006.— Vol. 40.— P. 1054—1065.
18. Saarialho-Kere U. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers // *Arch. Dermatol. Res.*— 1998.— Vol. 290.— P. S47—S54.
19. Vaalamo M., Mattila 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.

В.М. Смолюк

ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», Сімферополь

Про характер клінічних ознак і параметрів гемостазу у хворих на мікробну екзему з варикозними трофічними виразками у процесі комплексного лікування

Мета роботи — оцінити клінічні результати та зміни в системі гемостазу, що розвиваються після системного застосування L-аргініну гідрохлориду та місцево амінокапронової кислоти у хворих на мікробну екзему.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження була кров, отримана при пункції ліктьової вени. Вивчено активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), концентрація фібриногену (ФГ), протромбіновий індекс (ПТИ), вміст фібриногену в (ФГ «В»), рівень продуктів деградації фібрину (ПДФ), активаторна активність плазми крові (АКАП) активність антитромбіну III (АТ III). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Результати та обговорення. Комплексне лікування із застосуванням L-аргініну гідрохлориду має очевидний клінічний ефект, який зумовлено поліпшенням функції ендотелію судин, унаслідок чого спостерігається тенденція до підвищення концентрації природного антикоагулянта — АТ III, який є провідним механізмом боротьби із внутрішньосудинним зсіданням крові. В той самий час місцево застосування амінокапронової кислоти, зменшуючи протеолітичну активність крові, сприяє епітелізації трофічної виразки.

Висновки. В процесі запропонованого нами терапевтичного підходу спостерігається тенденція до збільшення концентрації антитромбіну III, покращення параметрів гемостазу, що є відображенням факту зменшення явищ гіперкоагуляції і вказує на поліпшення функції ендотелію — регресу мікробної екземи, зменшення розміру виразкового дефекту та епітелізації виразки.

Ключові слова: мікробна екзема, гемостаз, лікування.

V.N. Smolienko

S.I. Georgievsky Crimean State Medical University

About the nature of clinical signs and parameters of haemostasis in patients with microbial eczema and varicose trophic ulcers in the process of combined treatment

The aim of the work is to estimate clinical results and changes in hemostasis system developing after using systemic L-arginine hydrochloride and Aminocaproic acid locally in patients with microbial eczema.

Materials and methods. Material of the research work was blood received from the puncture of the anconeus vein. We studied activated partial thromboplastin time (APTT); fibrinogen concentration (FC); prothrombin ratio (PR); fibrinogen B content (FB); the level of fibrin degradation products (FDP); activator activity of blood plasma (AABP); antithrombin III activity (AT III). Blood taken from 20 almost healthy persons was used as control group.

Results and discussion. Complex treatment with the use of L-arginine hydrochloride gives obvious clinical effect, realization of which is predetermined by the improvement of the vascular endothelium function resulting in the increase of natural anticoagulant, antithrombin III, concentration which is the leading mechanism in the control of the internal vascular blood coagulation. The local use of Aminocaproic acid contributes to epithelization of trophic ulcer, at the same time decreasing proteolytic blood activity.

Conclusions. In the process of clinical method suggested by us a tendency is observed to the increase of antithrombin III concentration; improvement of hemostasis parameters, which indicates the decrease of hypercoagulation and improvement of endothelial function — regression of microbial eczema, decrease in the size of ulcerous defects and ulcer epithelization.

Key words: microbial eczema, hemostasis, treatment.

Дані про автора:

Смолюк Володимир Миколайович, асист. кафедри шкірних і венеричних хвороб ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського»
95006, м. Сімферополь, бульв. Леніна, 5/7. Тел. (0652) 27-32-45

Г.И. Мавров^{1,2}, М.Э. Запольский³

¹ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков

²Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

³Одесский областной кожно-венерологический диспансер

Комплексный метод лечения больных многоформной экссудативной эритемой, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, с учетом клинических и лабораторных критериев

Цель работы — разработка метода лечения герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы и оценка его эффективности в сравнительном контролируемом исследовании на основании клинических и лабораторных критериев.

Материалы и методы. Наблюдали 122 человека, из них 40 являлись практически здоровыми и составили контрольную группу. Остальных 82 больных герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемой разделили на основную группу (42) и группу сравнения (40). Диагноз инфекции вируса простого герпеса подтверждался выявлением антигенов и антител в иммуноферментном анализе, а также с ДНК вируса с помощью полимеразной цепной реакции. Оценка эффективности терапии была проведена с учетом клинических и лабораторных данных (коэффициент цитотоксичности, уровень ФНО- α , ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4).

Результаты и обсуждение. Методика лечения включала валацикловир (20 мг на кг массы тела), а также противогерпетический иммуноглобулин, антигистаминные средства и мембранный плазмаферез. Пациенты группы сравнения получали стандартную терапию (детоксикационные, иммуностропные, антигистаминные средства). Часты пациентов назначали преднизолон в дозе 30 мг/сут. Эпителизация очагов поражения к 10-му дню лечения в основной группе наблюдалась у 39 ((92,9 \pm 0,9) %); в группе сравнения — у 27 ((67,5 \pm 1,6) %) ($p < 0,001$). Увеличение ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в острую фазу заболевания и снижение в фазу реконвалесценции указывало на положительный прогноз и уменьшение риска рецидивов. У пациентов с тяжелым течением герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы уровень ИЛ-4 не отличался от показателей контрольной группы, что означало существенное нарушение иммунного ответа.

Выводы. Разработан эффективный метод лечения герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы, включающий валацикловир, противогерпетический иммуноглобулин и мембранный плазмаферез. Использование этого метода лечения позволило добиться быстрого клинического выздоровления и восстановить нормальный иммунный ответ.

Ключевые слова

Herpes simplex virus, герпес-ассоциированная многоформная экссудативная эритема, цитокины, лечение, валацикловир, противогерпетический иммуноглобулин, плазмаферез.

В вирус герпеса может не выступать основным этиологическим фактором, а являться лишь пусковым звеном в развитии патологического процесса [4, 5]. К данной группе заболеваний сегодня можно отнести герпес-ассоциированную многоформную экссудативную эритему (ГАМЭЭ) и синдром Стивенса—Джон-

сона как ее тяжелое проявление [1, 9]. ГАМЭЭ представляет собой смешанную реакцию гиперчувствительности с иммунокомплексным компонентом и высоким уровнем суммарных Ig, что сочетается со снижением количества NK-клеток и резким повышением интерферона-гамма и трансформирующего фактора роста-бета, а

также интерлейкинов (ИЛ), в частности ИЛ-4 и ИЛ-6 [7].

В настоящее время не существует методов лечения, позволяющих элиминировать герпес-вирусы из организма человека, не разработаны механизмы нейтрализации герпес-ассоциированных аутоиммунных процессов. В связи с этим лечебные мероприятия при ГАМЭЭ направлены на подавление репродукции вируса, формирование адекватного иммунного ответа, блокирование реактивации герпесвирусов и ассоциированных с ним аутоиммунных реакций. Основными задачами терапии герпетической инфекции и герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемы являются: снижение активности клинических симптомов инфекционного аллергического процесса, сокращение сроков эпителизации очагов поражения, уменьшение частоты и тяжести рецидивов, блокирование ранних и отдаленных аутоиммунных реакций, предупреждение передачи инфекции, снижение частоты и тяжести осложнений ГАМЭЭ.

Цель работы — разработка метода лечения герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы и оценка его эффективности в сравнительном контролируемом исследовании на основании количественных клинических и лабораторных критериев.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 122 человека, из которых 40 являлись практически здоровыми и составили контрольную группу. Для оценки эффективности разных алгоритмов лечения было отобрано 82 пациента с ГАМЭЭ (38 мужчин и 44 женщины) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст $43,4 \pm 11,5$ года). Из 82 пациентов группы наблюдения основную группу составили 42 человека, группу сравнения — 40. В основной группе было 20 мужчин и 22 женщины, в группе сравнения — 18 мужчин и 22 женщины. У 16 пациентов основной группы многоморфная экссудативная эритема носила особо тяжелое течение со склонностью к распространению и частым рецидивам (МЭЭ, ЧРФ). У всех пациентов основной и группы сравнения в анамнезе установлены рецидивирующие формы герпеса. Диагноз инфекции, вызванной вирусом простого герпеса

(ВПГ), подтверждался на основании выявления антигенов и антител (ВПГ-1 и ВПГ-2) в иммуноферментном анализе (ИФА), в тест-системе «Герпескритин» («Ниармедик плюс», Россия), а также с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) (*in house*) [8]. Эффективность комплексной терапии оценивали с помощью клинического индекса терапевтической тактики (КИТТ) и клинико-иммунологического индекса этиопатогенетической терапии (КИИЭПТ) герпетической инфекции (ГИ) [2, 6].

$$\text{КИТТ ГГ} = \frac{(a - 1)(3a + 2d + e + 2b - 9,14)}{3,66a - 3,62}$$

a — частота рецидивов;

b — склонность к повышению частоты рецидивов;

d — длительность течения рецидивов;

e — продолжительность самого заболевания.

Показатели оценивали в баллах по следующим параметрам:

- частоту рецидивов — 1–2 раза в год оценивали в 2 балла, 3–4 раза — в 3 балла, более 6 раз — в 4 балла;
- склонность к увеличению количества рецидивов оценивали в 2 балла, а отсутствие ее — в 1 балл;
- длительность заболевания до 5 лет оценивали в 1 балл, а более 5 лет — в 2 балла;
- длительность рецидива ГГ и МЭЭ до 14 дней оценивали в 1 балл, а более 14 дней — в 2 балла.

$$\text{КИИЭПТ ГГ} = \frac{(\text{ККИТ ГГ} + \sqrt{2c + 2d})(1-k) + 1}{2}$$

c — значение ИЛ-4;

d — значение ИЛ-8;

k — значение соотношения функциональной активности CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов.

Величины *c*, *d*, *k* оценивали в баллах и выбирали по шкале, представленной в табл. 1

Содержание в сыворотке крови фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-4 (ИЛ-4) определяли с помощью тест-систем «РгоСоп», выпускаемых ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Статистическую обработку проводили с применением пакета

Таблица 1. Шкала соответствия уровней продукции ИЛ-4, ИЛ-8 (нг/л) и индекса соотношения CD4⁺/CD8⁺ и их оценки в баллах

	ИЛ-4					ИЛ-8				Индекс соотношения CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
	<< 1	< 1	= 1	> 1	> 2	<< 1	< 1	= 1	> 1	<< 1	< 1	= 1
Значение шкалы	-2	-1	0	1	2	-2	-1	0	1	-2	-1	0

Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA). Для сравнения количественных признаков применяли U-критерий Манна—Уитни и критерий Колмогорова—Смирнова. При сопоставлении частот (в %) использован метод Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Разработан алгоритм лечения больных с острыми и рецидивирующими формами ГАМЭЭ. Проведен сравнительный анализ двух групп пациентов — основной (42) и сравнения (40). Пациенты группы сравнения получали стандартную терапию, включающую детоксикационные, иммуностропные, антигистаминные средства. У 6 пациентов (7,3 %) при опасности генерализации процесса и развития синдрома Стивенса — Джонсона назначали преднизолон в дозе 30 мг/сут. Методика лечения включала валацикловир («Вальтрекс») из расчета 20 мг на кг массы тела, а также специфический противогерпетический иммуноглобулин, антигистаминные средства и мембранный плазмаферез.

Оценка терапии была проведена с учетом клинической эффективности (в днях регресса и баллах) и лабораторных данных, в основу которых были положены параметры иммунного и цитокинового статуса (коэффициент цитотоксичности, уровень ФНО- α , ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4). У пациентов основной группы при значениях КИИЭПТ ГАМЭЭ 1—6 назначали этиотропную терапию, иммунозаместительную терапию в сочетании с 2—3 процедурами плазмафереза; при значениях 8—9 — длительную этиотропную, иммуномодулирующую терапию в сочетании с 4—5 процедурами плазмафереза.

После проведенного анализа КИИЭПТ больные основной группы были распределены на две подгруппы:

- 1-А подгруппа состояла из 23 больных, которым назначали этиотропное лечение с использованием валоцикловира 1 г/сут (7—10 дней), иммунозаместительной серотерапии (иммуноглобулин противогерпетический — 5 инъекций через день) в сочетании с 2—3 процедурами плазмафереза;
- 2-А подгруппа состояла из 19 больных, которым назначали этиотропное лечение с использованием валоцикловира 1 г/сут (10—20 дней), специфического иммуноглобулина (5 подкожных инъекций через день) в сочетании с 4—5 процедурами плазмафереза.

Пациенты группы сравнения в зависимости от показателя КИИЭПТ также были распределены на две подгруппы:

- 1-Б подгруппа состояла из 24 больных, которым назначали стандартную терапию, включающую детоксикационные (энтеросорбенты, инфузионные препараты, иммуностропные, антигистаминные средства).
- 2-Б подгруппа состояла из 16 больных, которым назначали стандартную терапию, включающую детоксикационные и иммуностропные, антигистаминные средства, а также дополнительно преднизолон в дозе 30 мг/сут.

Все пациенты основной группы получали антигерпетические иммуноглобулины. Использован иммуноглобулин человека против вируса герпеса типа 1 и иммуноглобулин человека против вируса герпеса типа 2 «Биофарм» (Украина). Применяли двухэтапное введение — два курса по 5 инъекций (через день) с перерывом в 1 месяц. Все пациенты с первого дня иммуноглобулинотерапии и до ее окончания получали антигистаминные препараты (дезлоратадин по 5 мг/сут). Перед иммуноглобулинотерапией проводили специальные кожно-аллергические тесты. Абсолютных противопоказаний к серотерапии не выявлено ни у одного пациента. Мембранный плазмаферез проводился после детального клинико-лабораторного обследования с учетом показателей свертываемости крови, белковых фракций крови, лейкотоксического индекса, уровня циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарной активности нейтрофилов. Количество проводимых процедур и уровень забора плазмы у каждого пациента носили индивидуальный характер и зависели от тяжести заболевания, распространенности процесса, реологических свойств крови, массы тела пациента, наличия сопутствующей патологии (в среднем от 2 до 5 процедур при однократном заборе плазмы 400—700 мл).

Результаты наблюдений показали наибольшую эффективность плазмафереза при использовании плазмофильтров на основе плоских пористых мембран толщиной 10 мкм с порами размером 0,4—0,5 мкм. Наилучшие условия достигнуты при использовании портативного аппарата «Гемофеникс», выпускаемого компанией «Треппор Технолоджи». Преимуществами этого метода являются возможность одноигольного подключения, автоматическое регулирование подачи антикоагулянта, микропроцессорное управление основными параметрами перфузии. В зависимости от показателей гематокрита, альбумина крови, массы тела пациента определяли необходимый объем забираемой плазмы, в среднем это 1/3—1/2 часть циркулирующей плазмы. Объем циркулирующей плазмы рассчитывали по показателям роста, массы тела и гематокрита больного. При отсутствии возможности прямого

Таблиця 2. Уровень ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови у больных основной, сравнительной и контрольной групп

Показатель, нг/л	Основная группа до лечения (n = 42)	Основная группа после лечения (n = 42)	Группа сравнения до лечения (n = 40)	Группа сравнения после лечения (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)
ФНО- α	74,9 \pm 0,9*	33,4 \pm 0,2*	69,9 \pm 0,9*	46,3 \pm 0,2#	18,3 \pm 0,3*
ИЛ-1	188,6 \pm 1,0*	108,6 \pm 1,1#	197,6 \pm 1,0	159,2 \pm 0,6#	91,7 \pm 1,4
ИЛ-4	43,2 \pm 0,3*	49,6 \pm 0,4#	53,3 \pm 0,8*	37,9 \pm 0,2#	34,6 \pm 0,4*
ИЛ-6	62,3 \pm 0,4*	55,1 \pm 0,3*	51,7 \pm 1,3	59,1 \pm 0,2#	12,1 \pm 0,2*
ИЛ-8	306,5 \pm 2,8*	210,3 \pm 0,7*	265 \pm 0,4	228,9 \pm 0,3	46,9 \pm 0,4

Примечание. Различия между основной, сравнительной и контрольной группами достоверны: * p < 0,05; # p < 0,01.

определения гематокрита прибегали к определению «условного гематокрит-коэффициента», умножив количество эритроцитов на 10 (например, $4,1 \times 10 = 41$ %). Объем выделяемой во время плазмафереза плазмы не превышал 1 % массы тела больного, что в среднем составляло 600–900 мл. Количество рекомендуемых сеансов плазмафереза при тяжелых формах ГАМЭЭ и синдрома Стивенса — Джонсона достигало 5 процедур, при среднетяжелой ГАМЭЭ — 2–3. Перерыв между процедурами составлял 3–5 дней.

Критериями оценки эффективности терапии являлись сроки эпителизации эрозий в очагах поражения, продолжительность межрецидивного периода, стабилизация иммунологических показателей (повышение адгезивной способности фагоцитов, снижение лейкотоксического индекса, индекса напряженности, уменьшение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), стабилизация соотношения субпопуляции Т- и В-лимфоцитов), а также допустимая корреляция реологических свойств крови. Эффективность лечения также оценивали по срокам разрешения буллезных, эритематозных элементов, герпетических эрозий у пациентов первой и второй групп.

Эпителизация очагов поражения у 39 (92,9 \pm 0,9) % пациентов основной группы завершилась к 9–10-му дню лечения. В группе сравнения за этот период разрешение высыпаний наблюдалось только в 27 (67,5 \pm 1,6) % случаях. Это различие достоверно (p < 0,001). Также были изучены провоспалительные (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительный (ИЛ-4) цитокины. Динамика нарушений содержания ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 ГАМЭЭ у пациентов основной, группы сравнения и контрольной представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, уровень цитокинов имел значимые различия у больных основной и группы сравнения, а также в группах соматически

здоровых лиц (контрольная группа). Уровень ФНО- α в сыворотке крови у пациентов основной группы составил (74,9 \pm 0,9) нг/мл, что достоверно (p < 0,01) выше, чем у лиц контрольной группы ((18,3 \pm 0,3) нг/мл). Уровень ФНО- α в сыворотке крови у соматически здоровых был достоверно (p < 0,01) ниже, чем у пациентов с ГАМЭЭ в основной и группе сравнения (18,3, 74,9 и 69,9 нг/мл соответственно). Такое существенное повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови у больных МЭЭ по сравнению с соматически здоровыми лицами объясняется тем, что провоспалительный цитокин ФНО- α является одним из маркеров острой фазы воспаления. Снижение ФНО- α после лечения в основной группе до 33,4 нг/мл свидетельствует о хороших иммунорегуляторных эффектах гемосорбционной терапии. Еще одним важным регуляторным свойством этого белка является его способность влиять на процессы коагуляции крови и выработки ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8. Были проанализированы основные показатели свертываемости крови и ФНО- α в ходе проводимой терапии с использованием мембранного плазмафереза. Отмечено существенное повышение ФНО- α в острый период заболевания у пациентов как основной, так и сравнительной групп ((74,9 \pm 0,9) и (69,9 \pm 0,9) нг/мл соответственно), параллельно выявлено повышение фибрина плазмы до (3,94 \pm 0,02) и (3,51 \pm 0,02) г/л соответственно. Использование гемосорбционных методов лечения в основной группе способствовало не только уменьшению основного провоспалительного цитокина — ФНО- α — до (33,4 \pm 0,2) нг/мл, но и улучшению реологических свойств крови, что проявлялось снижением фибрина плазмы до (2,78 \pm 0,02) г/л (табл. 3).

Показатели ИЛ-4 у пациентов основной группы несколько возросли на фоне проводимого лечения (с (43,2 \pm 0,3) до (49,6 \pm 0,4) нг/мл), что

Таблиця 3. Динаміка реологічних показателів крові з урахуванням рівня ФНО- α до і через 1 місяць після лікування ГАМЭЭ

Показатель	Контрольна група (n = 40)	Основна група до лікування (n = 42)	Група порівняння до лікування (n = 40)	Основна група після лікування (n = 42)	Група порівняння після лікування (n = 40)
ФНО- α , нг/л	18,3 \pm 0,3	74,9 \pm 0,9	69,9 \pm 0,9	33,4 \pm 0,2	46,3 \pm 0,2
Фибрин плазми, г/л	2,8 \pm 0,02	3,94 \pm 0,02	3,51 \pm 0,02	2,78 \pm 0,02	3,43 \pm 0,02
Протромбінний індекс, %	89 \pm 1,3	92,5 \pm 1,5	91,4 \pm 1,9	99,7 \pm 1,4	92,1 \pm 1,8
Активне час рекальцифікації, с	64 \pm 0,8	65 \pm 0,4	66 \pm 0,8	67 \pm 0,5	66 \pm 0,6
Толерантність плазми к гепарину, с	10 \pm 0,07	9 \pm 0,09	9 \pm 0,08	11 \pm 0,1	9 \pm 0,09

Примечание. Различия достоверны по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

указує на активацію противовоспалительних імунних реакцій на фоні гемосорбційної терапії. При цьому у пацієнтів групи порівняння показателі ІЛ-4 знизились в ході лікування з 55,3 до (38,9 \pm 0,2) нг/мл, що свідчить про порушення імунорегуляторної функції і активації іммуновоспалительних реакцій при ГАМЭЭ. Традиційні детоксикаційні і противовоспалительні методи лікування при цьому не приводять до очікуваного терапевтичного ефекту. Характерно, що у пацієнтів основної і порівняльної груп деякі показателі цитокінового профілю після лікування не відповідали показателям контрольної групи. Наприклад, рівень ІЛ-6 як маркера гострої фази імунного запалення зберігався високим в основній і групі порівняння через декілька тижнів після лікування. Нормалізація цитокінового профілю в більшості випадків затягувалась до 2–3 місяців.

Як відомо, ІЛ-6 грає центральну роль в неспецифічному противовірусному імунному відпові, поряд з ФНО- α і ІЛ-4 бере участь в процесах регуляції зрізання антителопродуруючих кліток, бере участь в продукції іммуноглобулінів. Високий рівень ІЛ-6 у пацієнтів основної групи ((62,3 \pm 0,4) нг/мл) коррелював з підвищенням вмісту В-лімфоцитів ((0,38 \pm 0,02) г/л) і концентрації ІgG ((12,31 \pm 1,2) г/л). Після лікування у пацієнтів основної групи відзначено незначительне зниження ІЛ-6 з (62,3 \pm 0,4) до (55,1 \pm 0,3) нг/л (зниження на 7,2 нг/л, 11,5 %). Однак в групі порівняння, незважаючи на проведення стандартних лікувальних заходів, показателі ІЛ-6 навіть декілька підвищились — з (51,7 \pm 1,3) до (59,1 \pm 0,2) нг/мл (підвищення на 7,7 нг/мл, 13,1 %). Все це говорить про зберігаються запалительні процеси у пацієнтів групи порівняння і

низької ефективності стандартних методів лікування ГАМЭЭ. Становиться очевидним, що для усунення наступних рецидивів захворювання і зниження ризиків розвитку аутоімунних реакцій необхідно використовувати методи, усуваючі вірусіндуційовані імунні комплекси в периферическій крові і тканинах.

У пацієнтів з особливо важким теченням ГАМЭЭ і схильністю до формування синдрому Стивенса—Джонсона рівень ІЛ-4 суттєво не відрізнявся від показателя контрольної групи (31,4 і (34,6 \pm 0,4) нг/л відповідно), що свідчить про девіації імунного відпові при даній клініческій формі МЭЭ. Відзначено також значительне підвищення провоспалительного цитокіну ІЛ-1. Так, до початку терапії у пацієнтів основної і порівняльної груп він підвищився до (188,6 \pm 1,0) і (197,6 \pm 1,0) нг/л відповідно. Необхідно відзначити, що рівень ІЛ-1 частіше збільшувався у пацієнтів з вираженими пирогенними реакціями. В гострий період захворювання у 9 хворих основної групи і 7 пацієнтів групи порівняння ІЛ-1 збільшився до 250 нг/л. Цей інтерлейкін синтезується багатьма клітками організму, але в більшій ступені активізованими макрофагами і кератиноцитами, що і пояснює його значительний ріст при іммуновоспалительних процесах з залученням епідермису. Важно відзначити, що в основній групі зниження рівня ІЛ-1 було більш вираженим, ніж в групі порівняння. Показателі ІЛ-1 у пацієнтів першої групи до лікування склали (188,6 \pm 1,0) нг/мл, після — (108,6 \pm 1,1) нг/мл, відзначено зниження на 80 нг/мл (42,5 %), тоді як в групі порівняння ці показателі знизились з 197,6 до 159,2 нг/мл відповідно (зниження на 38,6 нг/мл, 19,5 %).

Вивчена динаміка ІЛ-4 з урахуванням його здатності не тільки подавляти гостру фазу запале-

Таблиця 4. Соотношение ИЛ-4, ФНО-α с показателями гуморального и клеточного иммунитета

Показатель	Основная группа (n = 42)			Группа сравнения (n = 40)			Контрольная группа (n = 40)
	Дни заболевания			Дни заболевания			
	1–5	14–20	30–40	1–5	14–20	30–40	
ИЛ-4, нг/мл	43,2 ± 0,3	44,1 ± 0,3	49,6 ± 0,4	53,3 ± 0,8	41,9 ± 0,4	37,9 ± 0,2	34,6 ± 0,4
ФНО-α	74,9 ± 0,9	54,4 ± 0,3	33,4 ± 0,2	69,9 ± 0,9	60,7 ± 0,5	56,3 ± 0,2	18,3 ± 0,3
CD4 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,41 ± 0,03	0,44 ± 0,04	0,58 ± 0,04	0,43 ± 0,02	0,40 ± 0,04	0,46 ± 0,04	0,59 ± 0,03
CD22 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,28 ± 0,01	0,33 ± 0,03	0,43 ± 0,03	0,31 ± 0,02	0,34 ± 0,01	0,37 ± 0,02	0,36 ± 0,01
IgG, г/л	12,31 ± 1,2	14,9 ± 0,7	13,8 ± 1,2	13,2 ± 0,8	12,93 ± 0,5	14,1 ± 1,4	9,16 ± 0,9

ния, но и влиять на гемопоэтические свойства крови, хелперную активность, антителопродукцию, что актуально при использовании гемосорбционных методов лечения. Известно, что ИЛ-4 относится к группе гемопоэтинов и является регулятором роста и дифференциации В-лимфоцитов, а также процессов биосинтеза ими антител. Указанный интерлейкин стимулирует выработку IgE и IgG1, активацию Th2-лимфоцитов, накопление эозинофилов, экспрессию на В-лимфоцитах и тучных клетках низкоаффинного рецептора для IgE (CD23). ИЛ-4 подавляет процессы дифференцирования CD4⁺ Th1-типа и продуцирования ими цитокинов [2, 10].

Для изучения противовоспалительной активности ИЛ-4 в основной и группе сравнения наблюдения провели анализ соотношения наиболее значимых иммунных показателей (до лечения, через 14 и 30 дней после проведенной терапии) (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что в острый период заболевания уровень ИЛ-4 выше значений нормы как в основной (43,2 нг/мл), так и в группе сравнения (53,3 нг/мл). В контрольной группе этот показатель составил 34,6 нг/мл. Ранняя фаза активации ИЛ-4, проявляющаяся повышением его на 26,8 и 37,4 % (первая и вторая группы соответственно), обусловлена усилением функции макрофагов, моноцитов и Т-хелперов в острый период герпес-ассоциированного процесса. Незначительное повышение уровня ИЛ-4 наблюдалось к 14–20-му дню заболевания у пациентов основной группы ((44,1 ± 0,3) нг/мл), тогда как в группе сравнения отмечено снижение этого показателя до (41,9 ± 0,4) нг/мл. Параллельно к 14–20-му дню заболевания повышались уровни CD4⁺(10⁹/л) и CD22⁺(10⁹/л) у пациентов основной группы с (0,41 ± 0,03) до (0,44 ± 0,04) нг/мл и с (0,28 ± 0,01) до (0,33 ± 0,03) нг/мл соответственно. В группе сравнения уровень CD4⁺(10⁹/л) за аналогичный период незначительно снизился с (0,43 ± 0,02) до

(0,40 ± 0,04) нг/мл, а CD22⁺(10⁹/л) — с (0,31 ± 0,02) до (0,34 ± 0,01) нг/мл. Уровень иммуноглобулина G в первые две недели заболевания у пациентов основной группы повысился с 12,3 до 14,9 г/л, что совпало с повышением ИЛ-4 до (44,1 ± 0,3) нг/мл за аналогичный период. В контрольной группе показатели IgG к 14-му дню заболевания, наоборот, несколько снизились — с (13,2 ± 0,8) до (12,93 ± 0,5) г/л, параллельно отмечено снижение уровня ИЛ-4 с (55,3 ± 0,8) до 41,9 нг/мл. Таким образом, повышение уровня ИЛ-4 совпадает с периодом активации гуморального иммунитета и функции В-лимфоцитов. Однако функция ИЛ-4 опосредованно блокирует активность ФНО-α на ранних этапах заболевания не реализовывалась. Показатели фактора некроза опухоли-альфа оказались трехкратно повышенными в первые дни заболевания как в основной ((74,9 ± 0,9) нг/мл), так и в группе сравнения ((69,9 ± 0,9) нг/мл) по отношению к контрольной группе ((18,3 ± 0,3) нг/мл). Избыточная продукция ФНО-α вызывает гемодинамические расстройства, приводящие к снижению минутного объема крови, увеличению проницаемости капилляров, что важно учитывать при проведении мембранного плазмафереза.

Для оценки активности повреждения мембранно-клеточных структур при герпес-ассоциированных процессах был использован коэффициент цитотоксичности (КЦТ), который рассчитывали по формуле:

$$\text{КЦТ} = \frac{\text{ФНО-}\alpha \text{ (нг/мл)}}{[\text{ИЛ-4 (нг/мл)} \times \text{CD4}^+ \text{ (10}^9\text{/л)}]}$$

КЦТ больше 3,0 — тяжелые цитопатические эффекты;

КЦТ от 2,0 до 2,9 — среднетяжелые цитопатические эффекты;

КЦТ от 1,0 до 1,9 — умеренные цитопатические эффекты;

КЦТ меньше 1 — нормальное значение.

Применение этого показателя информативно при аутоиммунных реакциях, индуцированных герпесвирусами, когда внутридерная репликация возбудителя в конечном итоге приводит к повреждению и гибели клеток. В данном случае можно прогнозировать активность, продолжительность и характер течения ГАМЭЭ. Например, снижение провоспалительного цитокина ИЛ-4 и Т-хелперов в острый период заболевания указывает на нарастание общетоксических и цитопатических эффектов в организме человека, а высокий уровень ФНО- α свидетельствует об усилении воспалительно-пролиферативных реакций [3]. Компенсаторное нарастание ФНО- α нередко обусловлено усилением внутриклеточной репликации герпесвирусов. Динамика описываемых показателей находится в обратной пропорциональной зависимости, что позволяет оценить колебание соотношений этих цитокинов (в сочетании с уровнем хелперной активности) как один из критериев общетоксической нагрузки на организм. Определение КЦТ при ГАМЭЭ позволяет установить тяжесть вирус-индуцированных (аутоиммунных) цитопатических эффектов и правильно выбрать тактику лечения на ранних стадиях заболевания (до периода активных клинических проявлений).

При расчетах было установлено, что нарастание КЦТ выше 3,0 указывало на выраженные цитопатические эффекты в организме больного и интенсивное повреждение мембранно-клеточных структур. В случае когда КЦТ находился в пределах 2–3, интенсивность цитопатических эффектов оценивали как среднетяжелую, при ЦКТ менее 2 — как легкую. В основной группе наблюдения на ранних этапах заболевания КЦТ составил: $74,9/(43,2 \times 0,41) = 4,3$. В группе сравнения ЦКТ соответствовал: $69,9/(53,3 \times 0,43) = 3,1$. Таким образом, и в первой, и во второй группах коэффициент цитотоксичности превышал норму (4,3 и 3,1 соответственно) и указывал на высокую активность воспалительных и цитопатических эффектов на ранних стадиях ГАМЭЭ. При этом в группе сравнения значение КЦТ было несколько ниже, чем в основной группе, что объяснялось более тяжелым течением ГАМЭЭ (16 пациентов с ЧРФ и склонностью к симптому Стивенса—Джонсона). Среди пациентов основной группы с особо тяжелым течением заболевания и склонностью к синдрому Стивенса—Джонсона (16 человек) среднее значение КЦТ достигло 5,1, в основном за счет значительного повышения ФНО- α (до 97 нг/мл). Повышение цитопатических эффектов в этой группе пациентов требовало более интенсивной гемосорбционной терапии, количество назначаемых процедур плазмафереза

достигало 5, а в некоторых случаях 7. Расчет КЦТ после начала лечения пациентов основной группы (к 14 ± 3 дню заболевания) показал значительное его снижение: $54,4/(44,1 \times 0,44) = 2,8$. Большинству пациентов основной группы за указанный период было проведено от 2 до 3 процедур плазмафереза, что, по-видимому, и способствовало двукратному снижению коэффициента цитотоксичности до 2,8. В группе сравнения, где не применялись гемосорбционные методы лечения, КЦТ сохранялся высоким: $60,7/(41,9 \times 0,40) = 3,6$. В этой группе пациентов к 14-му дню заболевания значение ЦКТ (3,6) соответствовало среднетяжелому варианту цитотоксичности, что сочеталось с неблагоприятным клиническим течением ГАМЭЭ. Высокий уровень ФНО- α (до $60,7 \pm 0,5$) нг/мл и усиление активности провоспалительных цитокинов в группе сравнения связаны с низкой эффективностью традиционных методов лечения. При расчете коэффициента цитотоксичности в основной группе наблюдения (к 30-му дню заболевания) отмечено снижение изучаемого показателя до значений нормы: $33,4/(49,6 \times 0,58) = 1,1$. За этот период пациенты основной группы получали комплексную терапию специфическими иммуноглобулинами в сочетании с 3–5 процедурами мембранного плазмафереза, что позволило полностью устранить вирус-индуцированные цитопатические эффекты. Стабилизация КЦТ, уровень ФНО- α , ИЛ-4, CD4⁺ свидетельствует о значительном уменьшении рисков рецидивирования герпес-индуцированных аутоиммунных процессов. У пациентов группы сравнения показатели ЦКТ к 30-му дню заболевания снизились незначительно: $56,3/(37,9 \times 0,46) = 3,0$. Несмотря на исчезновение клинических проявлений ГАМЭЭ, к 30-му дню заболевания у пациентов группы сравнения сохранялась высокая активность герпес-индуцированных иммуно-токсических реакций. Повышение коэффициента цитотоксичности ($3,1 : 3,6 : 3,0$) указывало на необходимость дальнейшей детоксикационной и иммунорегуляторной терапии у пациентов группы сравнения.

Выводы

Увеличение показателей ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в острой фазе заболевания и снижение в фазу реконвалесценции указывает на положительный прогноз и уменьшение рисков последующих рецидивов ГАМЭЭ.

У пациентов с тяжелым течением ГАМЭЭ и склонностью к синдрому Стивенса—Джонсона уровень ИЛ-4 существенно не отличается от показателя контрольной группы, что означает су-

щественное нарушение иммунного ответа. Повышение уровня ИЛ-4 означает активацию гуморального иммунитета. Уровень иммуноглобулина G к 14-му дню заболевания повышается, что совпадает с повышением ИЛ-4 за аналогичный период.

Оценку активности повреждения мембранно-клеточных структур при герпес-ассоциированных аутоиммунных процессах информативно

проводить с использованием коэффициента цитотоксичности. Использование гемосорбционных методов лечения у пациентов основной группы позволило стабилизировать КЦТ к 20–30-му дню заболевания.

Разработан эффективный метод лечения ГАМЭЭ, включающий валациклоvir, специфический противогерпетический иммуноглобулин и мембранный плазмаферез.

Список литературы

1. Гусаренко Л.А. Случай синдрома Лайелла, резвившийся вслед за abortивной атакой эксудативной эритемы // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 1998.— № 3.— С. 63–67.
2. Дюдон А.Д., Полион Н.Н., Полишко Т.Н. и др. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения герпесвирусной инфекции // Здоровье мужчины.— 2007.— № 1.— С. 150–154.
3. Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Иммунные нарушения при половых инфекциях множественной этиологии (Herpes simplex-2, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis) // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38)— С. 117–122.
4. Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция, клинические формы, патогенез, лечение: Руководство для врачей.— Харьков, Факт, 1998.— 80 с.
5. Нагорная Н.В. Герпесвирусные заболевания как междисциплинарная проблема // Новости медицины и фармации.— К., 2007.— № 5 (209).— С. 13.
6. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты).— М.: МЕДпресс-информ, 2002.— 160 с.
7. Kats J., Livneh A., Shemer J., Danon Y. Herpes-simplex-virus-associated erythema multiforme — a clinical therapeutic dilemma // Pediatr. Dent.— 1999.— Vol. 21.— N 6.— P. 359–362.
8. Kimura H., Shibata M., Kuzushima Y. Detection and direct typing of herpes simplex virus by polymerase chain reaction // Med. Microbiol. Immunol.— 2006.— Vol. 179.— P. 177–184.
9. Kokuba H., Aurelian L., Burnett J.W. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced EM: IFN- γ is expressed in HAEM lesions and ФНО- α in drug-induced EM lesions // J. Invest. Dermatol.— 1999.— Vol. 113.— P. 808–815.
10. Paulus C., Krauss S., Nevels M. A human cytomegalovirus antagonist of type I IFN-dependent signal transducer and activator of transcription signaling // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2006.— Vol. 103.— P. 3840–3845.

Г.І. Мавров^{1,2}, М.Е. Запольський³

¹ ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків

² Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

³ Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер

Комплексний метод лікування хворих на багатоформну ексудативну еритему, асоційовану з герпесвірусною інфекцією, з урахуванням клінічних і лабораторних критеріїв

Мета роботи — розроблення методу лікування герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми та оцінка його ефективності в порівняльному контрольованому дослідженні на підставі клінічних та лабораторних критеріїв.

Матеріали та методи. Спостерігали 122 пацієнтів, з них 40 були практично здоровими і становили контрольну групу. Інших 82 хворих на герпес-асоційовану багатоформну ексудативну еритему розподілили на основну групу (42) і групу порівняння (40). Діагноз інфекції вірусу простого герпесу підтверджено виявленням антигенів і анти-тіл у імуноферментному аналізі, а також ДНК вірусу за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Оцінку ефективності терапії проведено з урахуванням клінічних та лабораторних даних (коефіцієнт цитотоксичності, рівень ФНП- α , ЦІК, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4).

Результати та обговорення. Методика лікування включала валациклоvir (20 мг на кг маси тіла), а також проти-герпетичний імуноглобулін, антигістамінні засоби і мембранный плазмаферез. Пацієнти групи порівняння отримували стандартну терапію (детоксикаційні, імуноотропні, антигістамінні засоби). Частині пацієнтів призначали преднізолон у дозі 30 мг/добу. Епітелізація вогнищ ураження до 10-го дня лікування в основній групі спостерігалася у 39 (92,9 \pm 0,9) %; у групі порівняння — у 27 (67,5 \pm 1,6) % (p < 0,001). Зростання ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 у гострій фазі захворювання і зниження у фазу реконвалесценції вказувало на позитивний прогноз і зменшення ризику рецидивів. У пацієнтів з тяжким перебігом герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми рівень ІЛ-4 не відрізнявся від показників контрольної групи, що означало істотне порушення імунної відповіді.

Висновки. Розроблено ефективний метод лікування герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми, що включає валациклоvir, протигерпетичний імуноглобулін і мембранный плазмаферез. Використання даного методу лікування дало змогу досягти швидкого клінічного одужання і відновити нормальну імунну відповідь.

Ключові слова: *Herpes simplex virus*, герпес-асоційована багатоформна еритема, цитокіни, лікування, валациклоvir, протигерпетичний імуноглобулін, плазмаферез.

G.I. Mavrov^{1,2}, M.E. Zapolskyi³

¹SI «Institute for Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine

³Odessa Regional City Dermatovenerologic Dispensary

Comprehensive treatment of patients with multiform exudative erythema associated with herpesvirus infection in light of clinical and laboratory criteria

Objective – to develop a method of treatment of herpes associated multiform exudative erythema and evaluation of its effectiveness in a comparative controlled study based on clinical and laboratory criteria.

Materials and methods. We studied 122 people; 40 of them were apparently healthy and served as a control group. The remaining 82 patients with herpes associated multiform exudative erythema were divided into the main group (42) and the comparison group (40). Diagnosis of HSV infection was confirmed by identification of antigens and antibodies (HSV-1 and HSV-2) in IFA as well as herpes DNA in PCR. Evaluation of therapy was performed with considerations of clinical and laboratory data (coefficient of cytotoxicity, level of TNF- α , Circulating Immune Complexes, IL-6, IL-8, and IL-4).

Results and discussion. Methods of treatment included valacyclovir (20 mg per 1 kg of body weight), antiherpetic immunoglobulin, antihistamines, and membrane plasmapheresis. Patients of comparison group received standard therapy (detoxification, immune and antihistamine preparations). Some patients received prednisolone 30 mg / day. Epithelialization of lesions to the 10th day of treatment in the main group was observed in 39 (92.9 \pm 0.9 %); in the comparative group – in 27 ((67.5 \pm 1.6) %) patients ($p < 0.001$). The increase in TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 levels in the acute phase of the disease and their decrease in the phase of recovery indicated to a positive prognosis and reduction of the risk of relapse. In patients with severe herpes associated multiform exudative erythema, levels of IL-4 did not differ from those in the control group, which meant severe impairment of the immune response.

Conclusions. An effective method of treatment of herpes associated multiform exudative erythema including valacyclovir, antiherpetic immunoglobulin and membrane plasmapheresis was developed. The use of this treatment led to rapid clinical cure and restoration of the normal immune response.

Key words: *Herpes simplex virus*, herpes associated multiform exudative erythema, cytokines, treatment, valacyclovir, antiherpetic immunoglobulin, plasmapheresis.

Дані про авторів:

Мавров Геннадій Іванович, д. мед. н., проф. ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», зав. кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9. Тел. (057) 706-32-00. E-mail: uniidiv@gmail.com

Запольський Максим Едуардович, к. мед. н., зав. шкірного відділення Одеського обласного шкірно-венерологічного диспансеру

О.О. Абрагамович, М.О. Абрагамович, О.П. Фаюра
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Стигми шкіри, її придатків та слизових оболонок у пацієнтів із цирозом печінки

Мета роботи — всебічний опис стигм шкіри, її придатків та слизових оболонок у хворих на цироз печінки (ЦП), а також визначення характерних для нього констеляцій.

Матеріали та методи. В дослідження було залучено 2007 хворих на ЦП, які протягом 2005–2012 років перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Створено комп'ютерну базу інформації, яка дала змогу виокремити хворих на ЦП серед пацієнтів з іншими хронічними дифузними захворюваннями печінки та простежити зміни шкіри, її придатків і слизових оболонок залежно від етіології ЦП. Статистичне опрацювання проведено за допомогою програм Excel та Statistica 6.0 (StatSoft) з використанням описової статистики.

Результати та обговорення. Серед 2007 хворих на ЦП (1508 (75,14 %) чоловіків і 499 (24,86 %) жінок віком $(47,9 \pm 0,2)$ року) ураження шкіри, її придатків та слизових оболонок спостерігалось у 1935 (96,41 %) обстежених, і лише у 72 (3,59 %) пацієнтів їх не було. Найпоширенішими стигмами стали дисхромії — зміни кольору шкіри, зокрема жовтяниця спостерігалась у 62,43 % обстежених. Доволі частими були телеангіоектазії (34,98 %), пальмарна еритема (8,77 %), «кардинальський» язик (27,40 %), симптом «доларової купюри» (6,13 %), «голова медузи» (28,10 %), «лаковані» нігті (27,40 %). Серед констеляцій симптомів найчастіше спостерігалися: свербіж шкіри та «лаковані» нігті (37,27 %), жовтяниця та шкірний свербіж або/і «лаковані» нігті (23,82 %); жовтяниця та гіпогідроз (23,17 %); жовтяниця та телеангіоектазії (21,77 %).

Висновки. В абсолютній більшості хворих на ЦП (96,41 %) є патогенетично зумовлені синтропічні ко- та полістигми змін шкіри, її придатків і слизових оболонок, які мають важливе діагностичне значення і дають підстави досвідченому лікарю припустити або/і встановити діагноз ще до проведення спеціального комплексного обстеження, визначити тактику лікування хворого з урахуванням причини виникнення.

Ключові слова

Стигми, шкіра, придатки шкіри, слизові оболонки шкіри, цироз печінки, телеангіоектазії, пальмарна еритема, «голова медузи», плями Біера, нігті Террі.

Шкіра — найбільший орган тіла людини. Це система, яка, окрім виконання основних функцій, є своєрідним «вікном», через яке можна оцінити стан внутрішніх органів, отримати важливу інформацію про їх ураження.

Розвиток клінічної медицини з її гіперболізацією сьогодні, значення результатів дороговартісного лабораторного та інструментального обстеження хворого, яке у більшості випадків передує клінічному огляду, призвів до ситуації, коли більшість лікарів терапевтичного профілю не використовують у своїй практиці інформацію про стан шкіри, її придатків та слизових оболонок для обґрунтування діагнозу ураження внутрішніх органів, зокрема у хворих на цироз печінки (ЦП).

Так, нам відомо, що більшість змін шкіри, її придатків і слизових оболонок не є патогномічними для ураження гепатобіліарної системи (ГБС), вони можуть спостерігатися і у хворих з ураженнями інших органів та систем, але часто їх наявність, а особливо констеляцій стигм, можуть допомогти у верифікації діагнозу.

Наприклад, поєднання пігментації, жовтяниці і ксантом дає підстави припускати діагноз первинного біліарного цирозу печінки (ПБЦ) [2], а триада симптомів пальмарної еритеми, телеангіоектазії і білих нігтів — ЦП іншого генезу [17].

Мета роботи — всебічний опис стигм шкіри, її придатків та слизових оболонок у хворих на ЦП, а також визначення характерних для нього констеляцій.

Матеріали та методи

Проаналізовано результати комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження 2007 хворих на ЦП, які протягом 2005–2012 років перебували під спостереженням у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Чоловіків було 1508 (75,14 %), жінок – 499 (24,86 %), вік становив $(47,9 \pm 0,2)$ року. Перед початком лікування у стаціонарі проведено обстеження пацієнтів згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 271 від 13.06.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за фахом «Гастроентерологія», на підставі результатів якого встановлено клінічні діагнози. Всіх хворих проконсультував дерматовенеролог Львівської обласної клінічної лікарні.

Патологічний процес у печінці обстежених пацієнтів мав різний генез. У 1565 (77,97 %) хворих – моноетіологічний, зокрема алкогольний – 1213 (60,44 %), «В»-вірусний – у 138 (6,88 %), «С»-вірусний – у 139 (6,93 %); у 376 (18,74 %) пацієнтів – змішаний, в тому числі – комбінований «В»- та «С»-вірусний – у 55 (2,74 %) пацієнтів, поєднаний – у 321 (16,00 %) пацієнта, зокрема алкогольний та «В»-вірусний – у 143 (7,13 %) осіб, алкогольний та «С»-вірусний – у 133 (6,63 %); криптогенний – у 66 (3,29 %) пацієнтів.

Було створено комп'ютерну базу інформації, яка дала можливість виокремити хворих на ЦП серед пацієнтів з іншими хронічними дифузними захворюваннями печінки та простежити зміни шкіри, її придатків і слизових оболонок залежно від етіології ЦП. Статистичне опрацювання результатів дослідження проведено за допомогою програм Excel та Statistica 6.0 (StatSoft) з використанням описової статистики.

Результати та обговорення

Результати обстеження стану шкіри та її придатків представлено в таблиці.

Оскільки всі обстежені хворі згідно з класифікацією ВООЗ були середнього віку (45–59 років), можна стверджувати, що описані зміни шкіри та її придатків не є ознаками старіння, а вказують саме на захворювання ГБС.

Стигми шкіри, її придатків та слизових оболонок виявлено у 1935 (96,41 %) обстежених, і лише у 72 (3,59 %) пацієнтів їх не було.

Найпоширенішими ознаками ураження печінки виявилися дисхромії – зміни кольору шкіри. У 62,43 % (1253 особи) обстежених була жов-

тяниця, інтенсивність якої зростала з прогресуванням захворювання. Колір шкіри, як відомо, зазвичай корелює з рівнем білірубину і може набувати різних відтінків – від жовтуватого до коричневого [12]. Жовте забарвлення шкіри є наслідком імпрегнації білірубіном (надпечінкова жовтяниця – наслідок гемолітичних анемії різного генезу, ішемічної гепатоцелюлярної жовтяниці), відтінки оранжевого – ксанторубіном (внутрішньопечінкова жовтяниця, коли є гепатит різного генезу, жирова хвороба печінки, ПБЦ, склерозувальний холангіт, алкогольна хвороба печінки (АХП), природжені порушення обміну білірубину), а оливкового – білівердином (механічна жовтяниця, коли є блокування біліарних проток унаслідок каменів жовчного міхура, інфекції, пухлини, внутрішньопечінковий холестаза вагітних). У випадках тривалого перебігу ЦП жовтяниця настільки характерна, що лише цей симптом робить діагноз цирозу ймовірним, і навпаки – без цих змін шкіри діагноз ЦП сумнівний.

Блідість шкіри як ознака гіповітамінозу внаслідок недостатнього засвоєння вітамінів в уражених відділах травного каналу, а також анемії, що часто супроводжує ЦП і є наслідком геморагічних ускладнень, виявлялася дещо рідше – у 484 (24,12 %) обстежених.

Гіпопігментація у вигляді вітиліго, виявлена у 11 (0,55 %) осіб, у 100 % випадків стала ознакою ЦП «С»-вірусного генезу. Багато вчених вважають вітиліго автоімунним захворюванням і переважно виявляють зв'язок з лікуванням гепатиту С інтерфероном, адже депігментація повністю зникає за певний час після припинення лікування інтерфероном [20].

Своєю чергою гіперпігментація може бути спричинена ініціацією процесу продукції меланіну меланоцитами, нутритивними порушеннями, зокрема недостатністю фолієвої кислоти, вітаміну В₁₂. Гіперпігментацію виявлено у 123 (6,13 %) обстежених, здебільшого при ПБЦ. З прогресуванням захворювання пігментована шкіра ущільнюється, можлива поява набряку, а також вогнищ депігментації, що нагадують вітиліго. Такі зміни – це наслідок відкладання в базальному шарі епідермісу пігментів: меланіну, ліпофусцину і гемосидерину. А відтінки кольору шкіри залежать від співвідношення меланіну та гемосидерину. Зміни забарвлення найбільше виражені на обличчі, руках, на раніше пігментованих ділянках шкіри, у пахвинних впадинах, на статевих органах. Гіперпігментація шкіри також може спостерігатися при порфірії та АХП [1].

Що стосується змін вологості шкіри, то локальний гіпергідроз долонь мали лише у 46 (2,29 %) осіб. Натомість гіпогідроз виявлено в 750 (37,37 %)

Таблиця. Результати загальної характеристики стану шкіри, її придатків та слизових оболонок у хворих із цирозом печінки

Ознака шкіри, її придатків та слизових оболонок	n	%	Ознака шкіри, її придатків та слизових оболонок	n	%
1 Стан шкіри і слизових оболонок:			1.7 Системні ураження шкіри і слизових оболонок		
1.1 Дисхромії			1.7.1 пізня шкірна порфірія	—	—
1.1.1 жовтяничність	1253	62,43	1.7.2 іхтіоз:	3	0,15
1.1.2 блідість	484	24,12	— ксеродермія	—	—
1.1.3 гіполігментація (вітиліго)	11	0,55	— простий іхтіоз	—	—
1.1.4 гіперлігментація	123	6,13	1.7.3 порокератоз	—	—
1.2 Зволоженість			1.7.4 синдром Джанотті—Крості (акродерматит)	—	—
1.2.1 гіпергідроз	46	2,29	1.7.5 вузлувата еритема	—	—
1.2.2 гіпогідроз	750	37,37	1.7.6 багатформна ексудативна еритема	—	—
1.3 Еластичність			1.7.7 некролігична акральна еритема	—	—
1.3.1 збережена	1981	98,70	1.7.8 себорея	5	0,25
1.3.2 знижена	26	1,30	1.7.9 вульгарні вугрі	1	0,05
1.4 Температура шкіри			1.7.10 гангренозна піодерма	2	0,10
1.4.1 нормальна	2006	99,95	1.7.11 розацеа	—	—
1.4.2 підвищена	1	0,05	1.7.12 ринофіма	—	—
1.4.3 знижена	—	—	1.7.13 псоріаз	16	0,80
1.5 Товщина			1.7.14 червоний плескатий лишай	2	0,10
1.5.1 стоншена (атрофія)	22	1,10	<i>нейродерматози</i>		
1.5.2 потовщена:			1.7.15 шкірний свербіж	748	37,27
— гіперкератоз	—	—	1.7.16 нейродерміт:		
— акантоз	—	—	— дифузний	1	0,05
1.6 Локалізовані ураження шкіри			— обмежений (Відаля)	1	0,05
1.6.1 ангулярний стоматит	—	—	1.7.17 свербіж (пруриго):		
1.6.2 стрії	75	3,74	— типовий	—	—
1.6.3 гранульома (проста, ангулярна)	2	0,10	— вузлуватий	—	—
<i>судинні ураження</i>			2 Стан волосся		
1.6.4 капілярні гемангіоми (телеангіоектазії)	702	34,98	2.1 Алопеція	7	0,35
1.6.5 шкіра типу «доларової купюри»	123	6,13	2.2 Гіпертрихоз	—	—
1.6.6 еритема:			3 Стан нігтів		
— пальмарна еритема	176	8,77	3.1 Зміна форми або порушення росту нігтя		
— синдром «червоних пальців»	—	—	3.1.1 «лаковані» нігті	748	37,27
— локалізована в ділянці обличчя	91	4,53	3.1.2 койлоніхія	—	—
— «малиновий» («кардинальський») язик	550	27,40	3.1.3 оніхолізіс	—	—
1.6.7 плями Бієра	—	—	3.1.4 лінії Бо	—	—
1.6.8 сітчасте ліведо	3	0,15	3.1.5 «барабанні палички»	—	—
1.6.9 розширення підшкірних вен передньої черевної стінки («голова медузи»)	564	28,10	3.2 Зміна кольору нігтя		
1.6.10 підшкірні геморагії	28	1,40	3.2.1 лейконіхія	—	—
<i>дисліппротеїдемії:</i>			3.2.2 нігті (цвяхи) Террі	—	—
1.6.11 ксантоми	6	0,30	3.2.3 блакитний півмісяць	1	0,05
1.6.12 ксантелазми	3	0,15	3.2.4 червоний півмісяць	18	0,90
			3.2.5 лінії Муерке	7	0,35
			Усього обстежених	2007	100
			з них:		
			— з ураженням	1935	96,41
			— без ураження	72	3,68

обстежених, що може свідчити про порушення процесів регуляції теплоутворення та тепловіддачі у пацієнтів з ЦП, ймовірно, внаслідок перерозподілу рідини в організмі, а також дефіциту вітаміну А, зумовленого порушенням його всмоктування при

синдромі холестази. Власне тому поступово з наростанням важкості захворювання знижується й еластичність шкіри пацієнтів.

Щодо товщини шкіри, то у 22 (1,10 %) осіб, переважно при ЦП «В»-вірусного генезу, спос-

терігалась атрофія шкіри — стоншення всіх її шарів, здебільшого на верхніх кінцівках. Шкіра цих ділянок була гладенькою, тонкою, «пергаментною», особливо на кистях рук, що помітно контрастувало з міцно складеною тілобудовою хворого.

В інших дослідженнях у пацієнтів з ЦП «С»-вірусного генезу, які отримують інтерферон, також часто ізольовано спостерігається фолікулярний гіперкератоз (*phynoderma*) унаслідок недостатності вітамінів А, Е і С. А у хворих з ПБЦ, окрім потовщення й згубіння шкіри, майже завжди чітко виражена підкресленість малюнка шкіри.

У літературі описано випадки виникнення чорного акантозу в пацієнтів з ПБЦ, який регресував після трансплантації печінки [15].

Стрії (ознака гінекомастії) локалізувалися здебільшого на грудях, животі, стегнах, сідницях. Причинами стрій при захворюваннях печінки є гормональні порушення, викликані надмірною кількістю естрогену, який не здатна знешкоджувати в потрібному обсязі уражена печінка, або ж приймання гормональних препаратів. Стрії виявлено у 3,74 % (75 осіб) випадків, переважно в пацієнтів з ЦП алкогольного генезу.

Проста гранульома — запальний вузлик, який виникає внаслідок проліферації і трансформації клітин, здатних до фагоцитозу, — спостерігалася у 2 (0,10 %) пацієнтів, хворих на ЦП алкогольного генезу.

Одними з найхарактерніших змін шкіри при ЦП є судинні ураження. Серед них гемангіоми (зокрема телеангіоектазії, або «судинні зірочки»), шкіра типу «доларової купюри», локалізована еритема певних ділянок тіла, «голова медузи», сітчасте ліведо, підшкірні геморагії.

Часте поєднання цих змін пояснюється спільним патогенезом — їх вважають виявом надлишку естрогенів. Естрогени своєю чергою сприяють збільшенню кількості і дилатації спіральних артеріол ендометрію [6, 7, 16]. В нормі печінка інактивує надмір естрогенів, але навіть при ЦП рівень естрадіолу часто лишається в межах норми. За результатами досліджень провідних вчених світу, більше значення для патогенезу має співвідношення естрогенів та андрогенів [16]. У чоловіків з ЦП рівень вільного тестостерону в сироватці крові знижується, а рівень естрадіолу утримується в нормі. Найвищі значення співвідношення естрадіол/вільний тестостерон виявлено в чоловіків, які хворіють на ЦП і у яких наявні «судинні зірочки». Також у патогенезі цих судинних змін ймовірно є роль азоту оксиду, простагліцинів та кінінів, унаслідок недостатньої інактивації їх у печінці [9, 19].

Найчастіше з капілярних гемангіом в обстежених пацієнтів спостерігалися телеангіоектазії — 34,98 % (702 пацієнти), а згідно з результатами інших досліджень — у 33,00 % [17].

«Судинна зірочка» складається з центральної артеріоли і численних дрібних підшкірних дилатованих судин, які відходять від неї, нагадуючи «ніжки павука». Їхні розміри у середньому становлять 0,1—0,5 см у діаметрі, локалізація — судинний басейн верхньої порожнистої вени, дуже рідко — нижче лінії, яка сполучає соски, і ніколи нижче пупка. В обстежених пацієнтів найчастіше вони спостерігалися в зоні декольте, на обличчі, передпліччях і тильних поверхнях кистей, рідше — на слизовій оболонці порожнини рота, носа і глотки. За умови покращення функції печінки або її трансплантації «судинні зірочки» можуть зникати, поява ж нових може свідчити про наростання тяжкості захворювання, а у пацієнтів з АХП — вказувати на ризик формування варикозних вен стравоходу і виникнення кровотечі, яка часто буває останньою в житті пацієнта [7]. У 100 % випадків варикозних вен стравоходу (325 осіб) були «судинні зірочки». При збільшенні серцевого викиду можна спостерігати чи пропальпувати пульсацію телеангіоектазії, яка також посилюється за умови натискування на неї предметним скельцем. Як маркери підвищеного порталного тиску телеангіоектазії можуть зникати зі зниженням артеріального тиску внаслідок шоку чи кровотечі, бути причиною профузної кровотечі і завжди знебарвлюються після смерті [7].

Найчастіше телеангіоектазії спостерігалися при ЦП, зокрема алкогольному. На деякий час телеангіоектазії можуть з'явитися у випадках вірусного гепатиту, значно рідше їх виявляють у здорових людей. Інколи телеангіоектазії з'являються на 2—5-му місяцях вагітності і зникають протягом двох місяців після пологів. Тому діагностувати ЦП лише на підставі кількох зірочок не можна, а поява великої кількості нових та збільшення розмірів уже наявних потребує виключення діагнозу.

Шкіра за типом «доларової купюри» (симптом «доларової купюри», англ. — *paper-money skin*) — характерний хаотичний малюнок з підшкірних капілярів, який стає помітним унаслідок стоншення шкіри і нагадує розміщення шовкових ниток на американських доларових купюрах. Таку шкіру слід відрізнити від множинних телеангіоектазій, хоча цей симптом часто зустрічається поряд з ними і на ідентичних ділянках тіла (частіше на руках і плечах), здебільшого при ЦП, та зникає після трансплантації [18]. Шкіру за типом «доларової купюри» встановлено в 6,13 %

пацієнтів, а в поєднанні із «судинними зірочками» — у 3,64 %.

У 2,50 % випадків телеангіоектазії поєднувалися зі стріями, у 0,60 % — зі стріями та шкірою за типом «доларової купюри». Найчастіше це спостерігалось при ЦП алкогольного або змішаного (алкогольного і «В»-вірусного) генезу.

Ще одним поширеним судинним ураженням є локалізована в певних ділянках тіла еритема.

Пальмарна еритема (*erythema palmaris*, лат. *palma* — долоня, грец. *erythema* — червонуватість, син. — «печінкові долоні») — почервоніння та гіпергідроз кистей рук, долонь, особливо ділянок підвищення великого пальця (*thenar*), підвищення мізинця (*hypothenar*) і подушечок пальців рук, рідко — стоп, можливе відчуття пульсації і свербежу. Острівці еритеми можуть утворюватися і біля основи пальців. За умови натискування на долоню предметним скельцем еритема блідне і змінюється синхронно з пульсом, але потім її колір швидко відновлюється. Спостерігалася у 8,77 % (176 осіб) пацієнтів, хворих на ЦП алкогольної етіології. Пальмарна еритема в поєднанні із «судинними зірочками» була у 120 (5,98 %) осіб з ЦП різного генезу. За результатами інших досліджень, пальмарна еритема зустрічається у 23,00 %, а тріада симптомів — пальмарна еритема, телеангіоектазії і білі нігті — у 21,00 % пацієнтів з ЦП [17]. Проте слід зважати на те, що багато здорових людей мають сімейно детерміноване почервоніння долонь і без захворювань печінки [19].

Еритема обличчя — почервоніння всього обличчя, а зрідка — лише ділянки щік, зумовлене дилатацією судин і пригніченням регулювання тону судин мозком унаслідок надуживання алкоголю. Еритема обличчя спостерігалася у 112 (4,62 %) пацієнтів і саме у випадку тривалого перебігу алкогольного ЦП.

Малиновий язик («кардинальський» язик) — характеризується відсутністю, зглаженістю сопочків язика до ступеня «лакованої» поверхні. Яскраво-червоне забарвлення зумовлене стоншенням слизової оболонки, варикозним розширенням судин унаслідок гіперестрогенемії. «Кардинальський» язик виявлено у 550 (27,40 %) пацієнтів, здебільшого при ЦП алкогольного генезу або його поєднанні з «В»- або «С»-вірусним.

У багатьох хворих на ЦП помітні плями Бієра — невеликі, неправильної форми білуваті плями, ймовірно, зумовлені функціональним пошкодженням дрібних судин шкіри та венозним застоєм. Вони зменшуються в разі підіймання ураженої кінцівки та зовсім зникають, коли зменшується портальний тиск, а отже, не належать до істинних порушень пігментації [14].

Серед інших судинних змін шкіри — розширення вен на передній черевній стінці та сітчасте ліведо.

Розширення вен на передній черевній стінці (лат. — *caput medusae*) формується внаслідок підвищення тиску в портальній вені, часто супроводжується утворенням варикозних вен стравоходу. «Голова медузи» спостерігалася у 28,10 % випадків (564 пацієнтів), але тільки в пацієнтів з ЦП, зокрема в поєднанні з уже сформованими варикозними венами стравоходу — у 234 (9,60 %) осіб.

Сітчасте ліведо (*livedo reticularis*, лат. — синяк, *reticular* — сітка) — комірковий (деревоподібний) малюнок на шкірі, спричинений тромбозом дрібних шкірних судин, спостерігалось на нижніх кінцівках у 3 (0,15 %) хворих на ЦП алкогольного генезу.

У багатьох випадках ЦП супроводжується значними порушеннями функцій печінки, зокрема дефіцит факторів зсідання крові може призвести до крововиливів. Підшкірні геморагії мали 28 (1,40 %) осіб. Петехіальний висип спостерігався у 19 (0,95 %) осіб, васкуліт у вигляді пурпури — у 7 (0,35 %), гематоми — у 2 (0,10 %). Після регресування пурпури з'являлася пігментація шкіри, яка утримувалася тривалий час. Інколи на місці колишніх висипань можна спостерігати появу сітчастого ліведо [3].

ЦП часто стає причиною вторинної дисліппротеїнемії — збільшення у крові вмісту тригліцеридів і зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності у поєднанні з підвищенням концентрації ліпопротеїдів низької щільності. Результати багатьох досліджень підтверджують, що рівень загального холестеролу плазми підвищений у понад 50,00 % пацієнтів з порушеною функцією печінки, зокрема з холестази́чним синдромом [4]. Шкірними виявами цих змін є ксантоми та ксантелазми.

Ксантоми (*xanthoma*, лат. *xanthos* — жовтий) — внутрішньошкірні бляшки жовтого кольору, іноді з коричневим відтінком. Виступають над поверхнею шкіри у вигляді невеликого плоского вузлика чи вузликів з м'якою поверхнею і чітко окресленими краями. Запальних змін немає. Найчастіша локалізація: кисті рук, лікті, повіки (в останньому випадку утворення називають ксантелазмами — (*xanthelasma*, лат. *xanthos* — жовтий + грец. *elasma* — тонка металева пластинка; син.: ксантелазма плоска, ксантома плоска). Ксантоми виявлено в 6 (0,30 %) осіб, ксантелазми — у 3 (0,15 %). У всіх цих пацієнтів встановлено підвищення вмісту холестерину і тригліцеридів.

Зміни оволосяння шкіри характерні переважно для чоловіків з АХП, ПБЦ. Відсутність волос-

ся на тілі при цирозі, як симптом гінекомастії, зумовлена дефіцитом цинку (внаслідок зменшення всмоктування у кишечнику, змін нітрогенового метаболізму), біотину, вітаміну D, змін гормонального балансу. Це настільки характерний симптом, що значне оволодіння ставить діагноз ЦП під сумнів. Проте локальну алопецію (переважно у підпахвових, паховій ділянках, на тулубі та нижніх кінцівках) виявлено лише у 7 (0,35 %) обстежених пацієнтів. Однак у більшості хворих волосся було сухе, стоншене, тьмяне, ламке і, за словами пацієнтів, легко випадало. Окрім того, у 100 % обстежених виявлено суху дрібну лупу.

Симптоматичний гіпертрихоз кінцівок, пушкове волосся (за типом *lanugo*) на обличчі може з'являтися лише у випадку пізньої шкірної порфірії [1], тому гіпертрихозу в пацієнтів не виявлено.

Нігті як придатки шкіри також зазнають ушкодження при ЦП. Зміна форми або порушення росту нігтя виявляється «лакованістю» нігтів, «барабанными паличками», оніхолізісом і лініями Бо. Зміна кольору нігтів виявляється лейконіхією, койлоніхією, нігтями Террі, блакитним або червоним півмісяцем та лініями Муерке.

Проаналізувавши результати об'єктивного обстеження пацієнтів, було виявлено, що здебільшого клініцисти не звертають особливої уваги на стан нігтів пацієнтів, оскільки не вважають ці зміни найголовнішим симптомом. Однак він може суттєво допомогти у встановленні діагнозу.

«Лаковані» нігті — блиск нігтьових пластинок, що виникає внаслідок постійного тертя за умови тривалого свербіжу, мали всі пацієнти з холестазином синдромом — 748 (37,27 %) осіб (об'єктивний симптом свербіжу).

Зміни кольору нігтьового півмісяця також мають діагностичне значення. У пацієнтів з хворобою Вільсона—Коновалова він блакитний (*azure lunulae*) (виявлено в 1 пацієнта — 0,04 %). При кардіальному ЦП півмісяць стає червоним унаслідок збільшення припливу крові і вазодилатації (18 хворих — 0,90 %) [10].

Лінії Муерке — парні поперечні білі лінії уздовж усього нігтя, які свідчать про ураження судин нігтьового ложа і зникають після натискання на ніготь. Оскільки лінії Муерке є виявом ушкодження нігтьового ложа, вони не зміщуються з ростом нігтя. Такі білі лінії спостерігалися у 7 (0,35 %) пацієнтів з рівнем альбуміну менш як 20,0 г/л і зникли після його нормалізації. А отже, можуть бути характерною ознакою гіпоальбумінемії.

Доволі рідко в пацієнтів трапляється різного ступеня вираженості іхтіоз (*ichthyosis*) — зміни

епідермісу, коли він стає подібним до риб'ячої луски. Проявляється у вигляді ксеродермії — абортивної форми цього захворювання, для якої характерні сухість і шорсткість шкіри переважно на розгинальних поверхнях кінцівок, утворення на ній висівкоподібних рубців, а також простого іхтіозу — ураження всієї шкіри, лусочки дрібні, щільно прилягають до шкіри [14]. Ксеродермія спостерігалася у 3 (0,15 %) пацієнтів з ЦП алкогольного генезу.

Рідкісним шкірним виявом є і гангренозна піодерма (*pyoderma gangrenosum*) — запальний вузол чи пустула з виразкуванням у центральній частині, поліциклічними контурами і підвищеним блакитним краєм. Етіологія небактеріальна, однак патогенез усе ж таки достеменно невідомий, ймовірно, імунологічний. Гангренозна піодерма може бути як самостійним захворюванням, так і супроводжувати ЦП або ХГ вірусної етіології. За результатами обстеження гангренозну піодерму виявлено у 2 (0,12 %) осіб з ЦП алкогольного та ЦП змішаного «В»- та «С»-вірусного генезу.

Багато пацієнтів з ЦП страждають від виснажливого свербіжу шкіри, який виникає при синдромі холестази. Постійне розчухування нерідко призводить до виникнення екскоріацій, інфікування, гіперпігментації шкіри і її потовщення (ліхеніфікації). Свербіж шкіри зумовлений накопиченням у крові жовчних солей і кислот, лізофосфатної кислоти, автотаксину, які подразнюють нервові закінчення, синтезом у печінці пруритогенів (ендогенних опіоїдів, гістаміну, триптасу, р-субстанції), що впливають на центральні нейротрансмітерні механізми [5, 11].

До нейродерматозів, які характеризуються інтенсивним свербіжем (одним із найхарактерніших симптомів захворювань печінки), зараховують шкірний свербіж, прурито і нейродерміт. Пруриго в обстежених не виявлено.

Свербіж шкіри (*pruritus cutaneus*) здебільшого був тривалим і супроводжувався утворенням екскоріацій. Спостерігався у 748 (37,27 %) осіб, здебільшого при ПБЦ, тривалого ЦП алкогольного генезу. Цікавим є те, що в дебюті ПБЦ свербіж має тимчасовий характер, потім з наростанням тяжкості патологічного процесу в печінці стає постійним, болісним, посилюється після приймання теплої ванни та вночі. Іноді він передуює жовтяниці, а іноді виникає одночасно з нею [10].

Нейродерміт (атопічний дерматит) — хронічне захворювання шкіри, що має нейрогенно-алергічне походження і виявляється папульозним висипом, схильним до злиття, що характеризується свербіжем. Спостерігався у двох осіб — як обмежений та локалізований (0,10 %).

Шкіра тоді суха, потовщена, ніби присипана борошном, на ній візуалізуються екскоріації, засохлі краплини крові на подряпинах, здебільшого на задній і бічній поверхнях шиї, ділянках ліктьових і підколінних ямок, статевих органів і заднього проходу. Нейродерміт виникав у випадках ЦП алкогольного генезу.

Вульгарні вугрі (акне) на обличчі, спині, грудях спостерігалися в одному випадку (0,05 %). Головна причина їх утворення — надмірне зроговіння у внутрішній частині пор. З жиру ороговілих клітин виникають пробки, які і блокують його вихід назовні.

При себорейному дерматиті — хронічній формі дерматиту, для якої характерні ділянки шкіри, що лущаться, які чергуються з ділянками надлишкового виділення сального секрету, — елементами висипу є жовтувато-червоні, сальні (рідше — сухі) плями, що лущаться, і папули різного розміру (5,0—20,0 мм) з чіткими межами. На обличчі найчастіше були уражені вилиці і крила носа («метелик»), заушні ділянки, лобова ділянка («себорейна корона»), носогубні складки, брови, надперенісся, волосиста частина голови. Такі зміни виявлено у 5 (0,25 %) пацієнтів, зокрема у випадках ПБЦ та ЦП алкогольного генезу.

Цікавою знахідкою стало діагностування псоріазу в пацієнтів з ЦП алкогольної та поєднаної алкогольної і «В»-вірусної етіології — 16 (0,66 %) осіб. Найчастіше висипка локалізувалася симетрично на розгинальних поверхнях суглобів, на животі, спині, сідницях, волосистій частині голови. Причина псоріазу — імуносупресія, спричинена алкоголем, який стимулює вивільнення прозапальних цитокінів. Цікаво, що пацієнти, які вживають алкоголь і мають псоріаз, частіше страждають від депресивних розладів.

Червоний плескатий лишай (*lichen ruber planus*) у пацієнтів з ЦП «С»-вірусного генезу характеризувався мономорфним папульозним висипом на шкірі та слизових оболонках, особливо на зап'ястях, ділянках кісточок, слизовій оболонці рота та червоній облямівці губ (у 2 (0,10 %) осіб). Червоний плескатий лишай на слизовій оболонці рота, згідно з публікаціями, залежить від захворювань травної системи, зокрема печінки. Хоча патогенетичний зв'язок лишая з вірусним гепатитом С у світі лишається доволі дискусійним питанням [8].

Підсумовуючи результати дослідження, можна окреслити у хворих на ЦП характерні констеляції змін шкіри, її придатків та слизових оболонок. Найпоширенішими є подвійні та потрійні поєднання симптомів. Серед подвійних: свербіж шкіри та «лаковані» нігті (748 (37,27 %) пацієнтів) — у всіх випадках свербіжу шкіри виявлено «лаковані» нігті; жовтяниця та шкірний свербіж або/і «лаковані» нігті (478 (23,82 %)); жовтяниця та гіпогідроз (465 (23,17 %)); жовтяниця та телеангіоектазії (437 (21,77 %)); жовтяниця та «голова медузи» (379 (18,88 %)); жовтяниця та малиновий язик (360 (17,94 %)); телеангіоектазії та «голова медузи» (321 (15,99 %)); телеангіоектазії та малиновий язик (315 (15,70 %)); малиновий язик та «голова медузи» (308 (15,35 %)); гіпогідроз та телеангіоектазії (282 (14,05 %)); гіпогідроз та шкірний свербіж або/і «лаковані» нігті (280 (13,95 %)); жовтяниця та блідість (271 (13,5 %)); телеангіоектазії та шкірний свербіж або/і «лаковані» нігті (271 (13,50 %); блідість та гіпогідроз (253 (12,61 %)); «голова медузи» та шкірний свербіж або/і «лаковані» нігті (239 (11,91 %)); гіпогідроз та «голова медузи» (236 (11,76 %)); гіпогідроз та малиновий язик (230 (11,46 %)); малиновий язик та шкірний свербіж або/і «лаковані» нігті (217 (10,81 %)). Серед потрійних найчастішими були: жовтяниця, малиновий язик та «голова медузи» (211 (10,51 %)); жовтяниця, «голова медузи» та телеангіоектазії (210 (10,46 %)); жовтяниця, телеангіоектазії та малиновий язик (200 (9,97 %)); телеангіоектазії, малиновий язик та «голова медузи» ((9,67 %)). Помітивши під час об'єктивного огляду в пацієнта зазначені комбінації ознак, можна припустити діагноз ЦП, призначити ретельне обстеження з цього приводу та відкоригувати схему лікування.

Висновки

У абсолютної більшості хворих на ЦП (96,41 %) є патогенетично зумовлені синтропічні констеляції змін шкіри, її придатків і слизових оболонок, які мають важливе діагностичне значення і дають підстави досвідченому лікарю припустити або і встановити діагноз ще до проведення спеціального комплексного обстеження, визначити тактику лікування хворого з урахуванням причини виникнення.

Список літератури

1. Badminton M.N., Elder G.H. Management of acute and cutaneous porphyrias // *Int. J. Clin. Pract.*— 2002.— Vol. 56.— P. 272—278.
2. Cox N.H., Coulson I.H. Systemic diseases and the skin. In: Burns T., Breathnach S., Griffith C. editor. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed.— Singapore: Wiley Blackwell, 2010.— P. 1—113.
3. Craxi A., Camma C., Giunta M. Clinical aspects of bleeding complications in cirrhotic patients // *Blood Coagul. Fibrinolysis*.— 2000.— Vol. 11.— P. 75—579.
4. Gandelman G., Aronow W.S., Weiss M.B. Resolving hyperlipidemia after liver transplantation in a patient with primary sclerosing cholangitis // *Am. J. Ther.*— 2006.— Vol. 13.— P. 171—174.
5. Kremer A.E., Martens J.J., Kulik W. et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus // *Gastroenterology*.— 2010.— Vol. 139.— P. 1008—1018.
6. Li C.P., Lee F.Y., Hwang S.J. et al. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of alcoholism and impaired liver function // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 34.— P. 520—523.
7. Li C.P., Lee F.Y., Hwang S.J. et al. Role of substance P in the pathogenesis of spider angiomas in patients with nonalcoholic liver cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 94.— P. 502—507.
8. Lodi G., Pellicano R., Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis // *Oral Dis.*— 2010.— Vol. 16.— P. 601—612.
9. Matsumoto M., Ohki K., Nagai I., Oshibuchi T. Lung traction causes an increase in plasma prostacyclin concentration and decrease in mean arterial blood pressure // *Anesth. Analg.*— 1992.— Vol. 75.— P. 773—776.
10. Mayeaux E.J. Jr. Nail disorders // *Prim. Care*.— 2000.— Vol. 27.— P. 333—351.
11. Mela M., Mancuso A., Burroughs A.K. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17.— P. 857—870.
12. Morioka D., Togo S., Kumamoto T. et al. Six consecutive cases of successful adult ABO-incompatible living donor liver transplantation: a proposal for grading the severity of antibody-mediated rejection // *Transplantation*.— 2008.— Vol. 85.— P. 171—178.
13. Oji V., Traupe H. Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics // *Eur. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 16.— P. 349—359.
14. Peyrot I., Boulinguez S., Sparsa A., Le Meur Y., Bonnetblanc J.M., Bedane C. Bier's white spots associated with scleroderma renal crisis // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2007.— Vol. 32.— P. 165—167.
15. Pham T.H., Kaushik S., Lin B.P., Jones D.B. Case report: acanthosis nigricans in association with primary biliary cirrhosis: resolution after liver transplantation // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1996.— Vol. 1.— P. 1021—1023.
16. Sadick N.S., Niedt G.W. A study of estrogen and progesterone receptors in spider telangiectasias of the lower extremities // *J. Dermatol. Surg. Oncol.*— 1990.— Vol. 16.— P. 620—623.
17. Satapathy S.K., Bernstein D. Dermatologic disorders and the liver // *Clin. Liver Dis.*— 2011.— Vol. 15.— P. 165—182.
18. Satoh T., Yokozeki H., Nishioka K. Vascular spiders and paper money skin improved by hemodialysis // *Dermatology*.— 2002.— Vol. 205.— P. 73—74.
19. Serrao R., Zirwas M., English J.C. Palmar erythema // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2007.— Vol. 8.— P. 347—356.
20. Tomasiewicz K., Modrzewska R., Semczuk G. Vitiligo associated with pegylated interferon and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C: a case report // *Adv. Ther.*— 2006.— Vol. 23.— P. 139—142.

О.О. Абрагамович, М.О. Абрагамович, О.П. Фаюра

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

СТИГМЫ КОЖИ, ЕЕ ПРИДАТКОВ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Цель работы — всестороннее описание стигм кожи, ее придатков и слизистых оболочек у больных с циррозом печени (ЦП), а также определение характерных для него констелляций.

Материалы и методы. В исследование вошли 2007 больных ЦП, которые в течение 2005—2012 годов находились на стационарном лечении во Львовском областном гепатологическом центре, созданном на базе кафедры внутренней медицины № 1 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого и гастроэнтерологического отделения Львовской областной клинической больницы. Создана компьютерная база информации, которая позволила выделить больных ЦП среди пациентов с другими хроническими диффузными заболеваниями печени и проследить изменения кожи, ее придатков и слизистых оболочек в зависимости от этиологии ЦП. Статистическая обработка проведена с помощью программ Excel и Statistica 6.0 (StatSoft) с использованием описательной статистики.

Результаты и обсуждение. Среди 2007 больных ЦП (1508 (75,14 %) мужчин и 499 (24,86 %) женщин возрастом (47,9 ± 0,2) года) поражение кожи, ее придатков и слизистых оболочек наблюдалось у 1935 (96,41 %) обследованных, и только у 72 (3,59 %) пациентов они отсутствовали. Самыми распространенными стали дисхромии — изменения цвета кожи, в частности желтуха наблюдалась в 62,43 % случаях. Достаточно частыми также были телеангиоэктазии (34,98 %), пальмарная эритема (8,77 %), «кардинальский» язык (27,40 %), симптом «долларовой купюры» (6,13 %), «голова медузы» (28,10 %), «лакированные» ногти (27,40 %). Среди констелляций симптомов чаще всего наблюдались: зуд и «лакированные» ногти (37,27 %), желтуха и кожный зуд или/и «лакированные» ногти (23,82 %); желтуха и гипогидроз (23,17 %); желтуха и телеангиоэктазии (21,77 %).

Выводы. У абсолютного большинства больных ЦП (96,41 %) есть патогенетически обусловленные синтропические ко- и полистигмы изменений кожи, ее придатков и слизистых оболочек, которые имеют важное диагностическое значение и позволяют опытному врачу предположить или же установить диагноз еще до проведения специального комплексного обследования, определить тактику лечения больного с учетом причины возникновения.

Ключевые слова: стигмы, кожа, придатки кожи, слизистые оболочки кожи, цирроз печени, телеангиоэктазии, пальмарная эритема, «голова медузы», пятна Биера, ногти Терри.

O.O. Abrahamovych, M.O. Abrahamovych, O.P. Fayura

Danylo Halitsky Lviv National Medical University

Stigmata of the skin, its appendages and mucous membranes of patients with cirrhosis

The purpose – a comprehensive description of stigmata of the skin, its appendages and mucous membranes in patients with cirrhosis of the liver, as well as the determination of its specific constellations.

Materials and methods. To our study we attracted 2007 patients with liver cirrhosis. They were treated in Lviv Regional Hepatological Center, created on base of the Department of Internal Medicine # 1 of Danylo Halitskiy Lviv National Medical University and Gastroenterology Department of Lviv Regional Clinical Hospital during 2005–2012. We created a computer database of information that allows to distinguish patients with liver cirrhosis from patients with other chronic diffuse liver diseases and to track changes of the skin, its appendages and mucous membranes depending on the etiology of liver cirrhosis. Statistical analysis was conducted by the programs Excel and Statistica 6.0 (StatSoft) using descriptive statistics.

Results and discussion. Among 2007 patients with liver cirrhosis (1508 (75.14 %) males and 499 (24.86 %) females aged (47.9 ± 0.2) years), lesions of skin, its appendages and mucous membranes were observed in 1935 (96.41 %) cases and only 72 (3.59 %) patients did not have any such symptoms. The most widespread disorder was dyschromia – a discoloration of skin, in particular, jaundice was observed in 62.43 % of patients. Among others we noticed venous lakes (34.98 %), palmar erythema (8.77 %), «cardinal» tongue (27.40 %), «paper-money» skin (6.13 %), «caput medusae» (28.10 %), «lacquer» nails (27.40 %). Among the most commonly observed constellations of symptoms were: itching and «lacquer» nails (37.27 %), jaundice and itching or/and «lacquer» nails (23.82 %), jaundice and hypohidrosis (23.17 %), jaundice and venous lakes (21.77 %).

Conclusions. In the vast majority of patients with liver cirrhosis (96.41 %) there are pathogenetically syntropical co- and polistigmata of the skin, its appendages and mucous membranes which are of great diagnostic value and allow an experienced doctor to suspect or to make the diagnosis before the special comprehensive examination and to determine the tactics of treatment taking into account the causes.

Key words: stigmata, skin, appendages of the skin, mucous membranes of the skin, liver cirrhosis, venous lakes, palmar erythema, «caput medusae», Bier spots, Terry's nails.

Дані про авторів:

Абрагамович Орест Остапович, д. мед. н., проф., акад. АНВО України, зав. кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. E-mail: docorest@gmail.com

Абрагамович Мар'яна Орестівна, к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Фаюра Оксана Петрівна, магістрант кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Л.В. Куц

Медицинский институт Сумского государственного университета

Значение сигнально-рецепторных ноцицептивных связей при псориазе

Цель работы — изучить механизмы некоторых сигнально-рецепторных связей у больных псориазом с I и II типами течения патологического процесса, с наличием и отсутствием первичных ноцицептивных ощущений при возникновении и/или обострении (рецидиве) заболевания.

Материалы и методы. У 120 больных вульгарным псориазом (с I типом течения дерматоза — 80, II типом — 40) определяли содержание в крови субстанции P и бета-эндорфина, сопоставляли полученные данные с особенностями клинических проявлений заболевания (наличием или отсутствием зуда).

Результаты и обсуждение. Умеренный зуд при появлении псориазических папул на коже при возникновении заболевания и/или его рецидивах (обострениях) отмечали у 80 (66,7 %) больных. У всех обследованных выявлено повышение уровня в крови субстанции P (маркер ноцицепции) различной степени выраженности. Повышение уровня бета-эндорфина отмечалось только у больных с наличием зуда, достоверно в большей степени ($p < 0,05$) — при I типе течения псориаза. У больных II типом течения патологического процесса при отсутствии зуда выявлялось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня бета-эндорфина. Полученные результаты объясняют имеющиеся в литературе противоречивые данные — роли бета-эндорфина при псориазе. Не исключено, что при возникновении псориаза развивается «нейрогенное воспаление», главным медиатором которого является субстанция P. Ответная реакция антиноцицептивной системы (маркер — бета-эндорфин) является компенсаторной (повышение уровня), а у пациентов без наличия зуда отмечаются признаки ее истощения (снижение уровня).

Выводы. Достоверная разница уровня в крови субстанции P и бета-эндорфина у больных с I и II типами течения псориаза подтверждает ведущую роль генетической детерминации патологического процесса при этом заболевании, поскольку и функциональное состояние центрального анализатора ноцицептивных ощущений (так называемая «ноцицептивная матрица») также генетически детерминировано. Комплекс происходящих нарушений может активировать и ряд рецепторов, которые в норме неактивны или не чувствительны к механической стимуляции («спящие» рецепторы, «C-рецепторы»).

Ключевые слова

Псориаз, сигнально-рецепторные связи, ноцицептивные ощущения.

Несмотря на то что псориаз не относится к заболеваниям, при которых субъективные кожные реакции занимают главенствующее место, как, например, при опоясывающем лишае (болевого синдром), экземе (зуд различной степени выраженности, вплоть до биопсирующего), изменения в ноцицептивных системах при этом дерматозе имеют существенное патогенетическое значение [1–4]. С современных позиций под понятием «ноцицепция» подразумевается вызванное сенсорной стимуляцией раздражение нервов, которые передают в мозг информацию о повреждении тканей, а вся совокупность афферентных систем в физиологии обозначается как «рецепция». Способность же организма воспринимать раздражения из окружающей среды

или от собственных органов и тканей обозначается термином «чувствительность», которая фактически является частным случаем рецепции, когда афферентные импульсы приводят к формированию «ощущений» [5–7]. Установлено, что ноцицепция связана с активацией энергии, воздействующей на специализированные нервные окончания, а повторяющаяся или постоянная ноцицептивная стимуляция может привести как к функциональным, так и к структурным изменениям в нервной системе, что свидетельствует о ее пластичности. Однако экспериментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что не все, что подвергается «рецепции», «ощущается» (к примеру, проприоцептивные импульсы, проводимые к мозжечку

по пути Говерса и Флексинга не доходят до коры головного мозга и не ощущаются, хотя и вызывают ответные реакции, за счет автоматизма собственно мозжечковой системы). Эти данные могут помочь понять и некоторые особенности формирования ноцицептивных сигналов при псориатической болезни, а продолжение подобных исследований может стать основой для новых подходов к лечению этого заболевания, профилактике его обострений и/или рецидивов, особенно при торпидных и осложненных формах [8, 9].

Цель работы — изучить механизмы некоторых сигнально-рецепторных связей при псориазе у больных с первичными ноцицептивными ощущениями и без таковых при возникновении и/или обострении (рецидиве) заболевания.

Материалы и методы

В соответствии с целью исследования, которое является фрагментом комплексной научно-исследовательской работы с номером государственной регистрации 0208U004249, под наблюдением находилось 120 больных вульгарным псориазом в прогрессирующей стадии с сохраненной сезонностью рецидивов: мужчин — 58 (48,3 %), женщин — 62 (51,7 %). Давность заболевания составляла от 3 до 17 лет. Всем пациентам проводили общее клиническое и лабораторное обследование, а также специальные исследования (определение содержания в крови субстанции P и бета-эндорфина как ведущих маркеров ноци- и антиноцицепции соответственно). Статистическая обработка полученных данных осуществлена с помощью лицензионной программы Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

Результаты и обсуждение

Изучение жалоб и анамнеза позволило сделать вывод о том, что появление псориатических папул на коже в начале заболевания и/или при его обострениях (рецидивах) сопровождалось определенными субъективными ощущениями (чаще — умеренным зудом) у 80 (66,7 %) больных. В дальнейшем мы сравнивали результаты исследований содержания в крови вышеобозначенных биологически активных веществ у больных псориазом, которые предъявляли и не предъявляли жалобы на зуд.

Сравнение полученных клинических результатов обследования с данными литературы позволило обратить внимание на следующее важное обстоятельство. В XIX столетии, когда возможность научных исследований была весьма ограниченной и тщательно изучалась и описывалась клиническая симптоматика, корифеи отечественной и зарубежной дерматологии

(П.В. Никольский, А.Г. Полотебнов, A. Robinson, P. Unna, G. Auspitz, O. Lassar, J. Hutchinson и др.) обращали внимание на такие особенности ноцицептивных ощущений при псориазе (Джеми-сонь, 1894; пер. с англ.): «...на локтях и коленях болезнь может существовать неопределенно долгое время, причем больной или вовсе не замечает ее, или обращает на нее мало внимания. На этих первоначальных местах своего появления чешуйчатый лишай редко зудит — еще одна причина, почему он просматривается. Если болезнь распространяется не очень быстро, и особенно если сыпь не имеет острого воспалительного вида, больные почти не жалуются на субъективные ощущения; при быстром же развитии большого количества бляшек сопровождающий их зуд может быть очень сильным».

В XX веке, когда во многих направлениях медицинской науки с приобретением возможности суперсовременных исследований удавалось раскрывать все новые стороны патогенеза псориаза, концентрировалось внимание на соответствующем научном факте, а часто — и гиперболлизировалось его значение. При этом нередко отдельным клиническим проявлениям заболевания уделялось уже меньшее внимание, их расценивали как необязательные (и так действительно бывает), в статьях и даже соответствующих руководствах вообще «забывали» их упоминать. Это не коснулось такого ощущения как боль (суставная) при суставном синдроме псориатической болезни, но касалось таких ноцицептивных ощущений как зуд и чувство стягивания кожи при этом заболевании. Наконец в первом национальном учебнике Украины по дерматологии и венерологии в 2012 году была поставлена точка в этом важном (с нашей точки зрения) вопросе. В.И. Степаненко и соавт. отмечают, что «...псориаз может сопровождаться зудом разной интенсивности (обычно в прогрессирующей стадии) и ощущением стягивания кожи» [9]. Высказывается мнение [3], что, с учетом современных достижений в фундаментальных медико-биологических науках, нет противоречий ни в одной из ранее высказываемых и ныне существующих «теорий» («гипотез», «концепций») псориатической болезни, поскольку к каждой из них все же имеются подтверждающие факты, а их «множество» диктует необходимость «объединяющего анализирования», так как:

1) кроме известных маркеров генетической детерминации следует обратить внимание на то, что генетически детерминированной является и так называемая «ноцицептивная матрица» головного мозга — высший центр оценки ноцицептивных сигналов из периферии;

2) высокий риск болезни у носителей различных антигенов гистосовместимости HLA, кроме известных значений этого факта, может иметь и еще одно важнейшее предназначение — при неполноценности HLA системы классических антигенпрезентирующих клеток (Лангерганса, макрофагов) данную функцию берут на себя клетки, которым она не свойственна, и не только кератиноциты, но и олигодендроциты; кроме того, если речь идет о микробных (вирусных, грибковых) антигенах, то они владеют способностью вообще ускользать от надзора антигенпрезентирующих клеток, при этом используют не классические опсоины (С3b компонент комплемента), а иммуноглобулины (при псориазе повышается уровень IgG);

3) в таких условиях функционирование «хелперных» систем (Th1, Th2, Th3 и т. д.) становится неполноценным, что также может повлиять и на процессы ноцицепции (например, при так называемой хелперной боли при постгерпетической невралгии), а «супрессорную» функцию могут выполнять не только иммунокомпетентные клетки;

4) не исключается возможность того, что не столько известные иммунные нарушения при псориазе являются причиной патологических процессов, сколько нарушения иного важнейшего механизма защиты организма от повреждений — иммунной толерантности; именно этот защитный механизм прежде всего страдает в случаях нарушений микробиотических ассоциаций и на коже, и в кишечнике (особенно богатым на опиоидные рецепторы);

5) перечисленные нарушения в свою очередь зависят от изменений взаимоотношений сигнал — ответ в теснейшим образом взаимосвязанных отделах так называемой единой нейроэндокрино-иммунной регулирующей системы (ЕНЭИРС); таким образом, сделанные в прошлые годы выводы об этиопатогенезе псориаза не только верны, но и дают основание сделать предположение о значении их одновременного (синергичного) влияния в развитии псориазической болезни.

Изложенное выше касается и транзиттеров ноцицептивных ощущений, которые были изучены в настоящем исследовании. Среди них следует обратить особое внимание на бета-эндорфин, который, связываясь со «своими» рецепторами, вызывает высвобождение гамма-аминомасляной кислоты, тормозящей передачу ноцицептивных ощущений (то есть оказывает антиноцицептивный эффект), чем в значительной степени можно объяснить особенности ноцицептивных ощущений и при псориазе.

О содержании в крови нейропептидов при псориазе в литературе приводятся противоре-

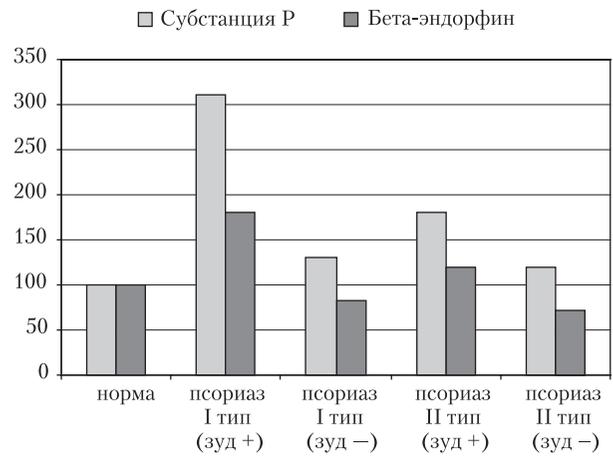


Рисунок. Содержание в крови больных псориазом субстанции Р и бета-эндорфина, %

чивые сведения [7, 9]. Однако сравнение этого показателя у лиц, страдающих разными типами псориазической болезни, показывает, что на самом деле никакого противоречия нет, а наблюдается зависимость от клинических проявлений этого дерматоза (рисунок).

Так, согласно приведенным на рисунке данным, повышение уровня бета-эндорфина в крови отмечено преимущественно у больных с I типом течения псориаза (80), при котором заболевание начиналось в возрасте до 20 лет, высыпания занимали большую площадь кожи, течение характеризовалось торпидностью и частыми рецидивами, генетическая детерминация прослеживалась у 40 из 80 (50 %) пациентов. В то же время выявлено повышение уровня бета-эндорфина у 60 больных (в среднем в 2,0 раза по сравнению с нормой; $p < 0,01$), а у 20 — снижение (в 1,2 раза; $p < 0,05$). Из 40 пациентов с II типом течения псориазической болезни повышение уровня бета-эндорфина наблюдалось у 10 (в среднем в 1,25 раза; $p < 0,05$), снижение — у 30 (в среднем в 1,5 раза; $p < 0,05$). Заболевание в этих случаях возникало в возрасте после 30 лет, чаще всего высыпания на коже не занимали большой площади, сроки их регрессирования при проведении лечения были меньшими, нежели у больных с I типом течения псориазической болезни, и у них реже наблюдались рецидивы; генетическая детерминация процесса прослеживалась у 2 из 40 (5 %) пациентов. При обоих типах течения заболевания у всех больных выявлено повышение уровня в крови субстанции Р (различной степени), в то время как повышение уровня бета-эндорфина отмечалось только у больных, которые предъявляли жалобы на зуд (причем достоверно в большей степени — при I типе). Уровень бета-эндорфина снижался у пациентов

без ощущения зуда (в большей степени при II типе течения псориазической болезни).

Таким образом, не исключено, что при псориазе на первом этапе возникает и развивается так называемое нейрогенное воспаление, спровоцированное выходом из периферических нервных терминалей субстанции P (маркер ноцицепции), прежде всего в местах постоянного трения. Ответная компенсаторная реакция антиноцицептивной системы в виде повышения уровня бета-эндорфина (что наблюдается при зуде) оказывается неполноценной, а у пациентов без ощущения зуда отмечаются признаки ее истощения. Высвобождающиеся (или синтезирующиеся) после этого медиаторы (серотонин, гистамин, эйкозаноиды) инициируют (запускают) процессы, которые с течением времени усиливают неполноценность регулирующих ноци- и антиноцицептивных систем. Роль в ощущении/неощущении ноцицептивных сигналов при псориазе могут играть и «спящие» рецепторы, которые имеются в коже. Они составляют около 50 % рецепторов, связанных с немиелинизированными C-афферентами, в норме неактивны, но активируются при повреждении ткани. Кроме «спящих» рецепторов важную роль могут играть и «C-ноцицепторы» (20 % афферентов), которые вообще не чувствительны к механической стимуляции. При этом: а) с одной стороны, может происходить сенситизация периферических, а также активация «спящих» и «C-рецепторов» определенных регулирующих нейроваскулярных сис-

тем головного мозга; б) с другой стороны, развивается недостаточность эфферентных ингибиторных (антиноцицептивных) путей (нейрофизиологический феномен «ингибирования ингибиторов»). Такого рода изменения уже выявлены при ряде заболеваний, сопровождающихся нарушениями сигнально-рецепторных связей в ноци- и антиноцицептивных системах, а проведение магнитно-резонансной томографии и спектроскопии у таких пациентов позволило выявить снижение метаболизма в структурах головного мозга, которые относятся к указанному выше «ноцицептивному матриксу» — передняя цингулярная кора, левая средняя лобная извилина, инсулярная кора, таламус, левая амигдала, околопроводное серое вещество среднего мозга [10–12].

Выводы

При псориазической болезни наблюдается зависимость между наличием (отсутствием) кожных ноцицептивных ощущений (в частности зуда) и типом течения патологического процесса. Достоверно чаще наблюдается зуд у больных с I типом течения псориазической болезни, при котором генетическая детерминация заболевания выявлена у 50 % обследованных. Это может свидетельствовать о глубоких нарушениях сигнально-рецепторных ноци- и антиноцицептивных связей (с учетом данных о генетической детерминации функционирования соответствующих центров в ЦНС) и диктует необходимость дальнейшего изучения этого феномена.

Список литературы

1. Беляев Г.М., Рыжко П.П. Псориаз, псориазическая артропатия. — М.: Мед Пресс Информ, 2004. — 236 с.
2. Волкова Л.И. Постгерпетическая невралгия: клиника, лечение, профилактика // Журн. неврол. и психиатр. — 2007. — № 2. — С. 76–79.
3. Воспалительно-репаративный процесс при дерматозах: монография / Под ред. В.А. Бочарова. — Запорожье: Просвіта, 2011. — 280 с.
4. Дерматовенерология: учебное пособие / Под ред. В.П. Федотова, А.Д. Дюдона, В.И. Степаненко. — Днепропетровск: Свидлер А.Л., 2011. — 652 с.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. — К.: ООО Полиграф плюс, 2010. — 552 с.
6. Крыжановский Г.Н. Патологические интеграции в нервной системе // Бюл. экспер. биол. и медиц. — 2000. — Т. 129, № 2. — С. 124–128.
7. Куц Л.В. Современные аспекты патогенеза псориаза // Запорожский медицинский журнал. — 2011. — Т. 13, № 5. — С. 29–32.
8. Свирид С.Г., Руденко І.Б. Суперантигени при псориазі: установлені та можливі // Дерматовенерол., косметол., сексопатол. — 2005. — № 3–4 (8). — С. 144–148.
9. Степаненко В.И., Сызон О.О., Шупенько Н.М. и др. Псориаз // Дерматология, венерология: учебник / Под ред. проф. В.И. Степаненко. — К.: КИМ, 2012. — С. 167–197.
10. Dinner H.C. RPR 100893, a substance P antagonist, is not effective in the treatment of migraine attacks // Cephalgia. — 2003. — Vol. 23. — P. 183–185.
11. Peroutka S.J. Neurogenic inflammation and migraine implications for the therapeutics // Mol. Interv. — 2005. — Vol. 5 (5). — P. 304–311.
12. Zhang Z., Winborn C.S., Marquez de Prado B. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion // J. eurousci. — 2007. — Vol. 27 (10). — P. 2693–2703.

Л.В. Куц

Медичний інститут Сумського державного університету

Значення сигнально-рецепторних ноцицептивних зв'язків при псоріазі

Мета роботи — вивчити механізми деяких сигнально-рецепторних зв'язків у хворих на псоріаз з I та II типами перебігу патологічного процесу, з наявністю і відсутністю первинних ноцицептивних відчуттів при виникненні та/або загостренні (рецидив) захворювання.

Матеріали та методи. У 120 хворих на вульгарний псоріаз (з I типом перебігу дерматозу — 80, II типом — 40) визначили вміст у крові субстанції P і бета-ендорфіну, зіставляли отримані дані з особливостями клінічних виявів захворювання (наявністю або відсутністю свербіжів).

Результати та обговорення. Помірний свербіж при появі псоріатичних папул на шкірі при виникненні захворювання та/або його рецидивах (загостреннях) відмічали у 80 (66,7%) хворих. У всіх обстежених виявлено підвищення рівня в крові субстанції P (маркер ноцицепції) різного ступеня виразності. Підвищення рівня бета-ендорфіну відмічалось тільки у хворих з наявністю сверблячки, достовірно в більшій мірі ($p < 0,05$) — при I типі перебігу псоріазу. У хворих з II типом перебігу патологічного процесу при відсутності свербіжів виявлялося достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня бета-ендорфіну. Отримані результати пояснюють наявні в літературі суперечливі дані — роль бета-ендорфіну при псоріазі. Не виключено, що при виникненні псоріазу розвивається «нейрогенне запалення», головним медіатором якого є субстанція P. Відповідна реакція антиноцицептивної системи (маркер — бета-ендорфін) є компенсаторною (підвищення рівня), а у пацієнтів без наявності свербіжів відзначаються ознаки її виснаження (зниження рівня).

Висновки. Достовірна різниця рівня в крові субстанції P і бета-ендорфіну у хворих з I та II типами перебігу псоріазу підтверджує провідну роль генетичної детермінації патологічного процесу при цьому захворюванні, оскільки і функціональний стан центрального аналізатора ноцицептивних відчуттів (так звана «ноцицептивна матриця») також генетично детерміновано. Комплекс наявних порушень може активувати і низку рецепторів, які в нормі неактивні або не чутливі до механічної стимуляції («сплячі» рецептори, «С-рецептори»).

Ключові слова: псоріаз, сигнально-рецепторні зв'язки, ноцицептивні відчуття.

L.V. Kuts

Medical Institute of Sumy State University

Value of signal-receptor nociceptive ties in psoriasis

Purpose of work — explore the mechanisms of some signal-receptor relationships in psoriasis patients with types I and II of the pathological process, with and without primary nociceptive sensations in the event and/or exacerbation (relapse) of the disease.

Materials and methods. In 120 patients with psoriasis vulgaris (a type of flow dermatosis of I — 80, type II — 40) determined the blood levels of substance P and beta-endorphin, compared the findings with clinical manifestations of the disease (presence or absence of pruritus).

Results and discussion. Mild itching when a psoriatic papules on the skin in the event of illness and/or relapses (exacerbations) was observed in 80 (66.7 %) patients. All the examinees found an increase in blood levels of substance P (a marker of nociception) of varying severity. Increasing beta-endorphin observed only in patients with presence itching significantly more ($p < 0.05$) — with the flow of I type psoriasis. Patients with type II the pathological process in the absence of significant pruritus were detected ($p < 0.05$) reduction of beta-endorphin. The data obtained in the literature explain the conflicting data — the role of beta-endorphin in psoriasis. It is possible that in the event of psoriasis develops «neurogenic inflammation», which is a major mediator of substance P. The response of the antinociceptive system (marker — beta-endorphin) is a compensatory (improving), and in patients without the presence of itching is showing signs of its exhaustion (decrease level).

Conclusions. Significant difference in blood levels of substance P and beta-endorphin in patients with types I and II course of psoriasis confirms the leading role of genetic determination of the pathological process in the disease, as both the functional state of the central analyzer nociceptive sensations (the so-called «nociceptive matrix») are also genetically determined. Complex occurring disturbances can activate a number of receptors that are normally inactive and is not sensitive to mechanical stimulation («dormant» receptors «C-receptor»).

Key words: psoriasis, markers of noci- and antinociception systems, inflammation.

Дані про автора:

Куц Лариса Вікторівна, к. мед. н., доцент, зав. курсу дерматовенерології Медичного інституту Сумського державного університету 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2. Тел. (0542) 33-00-24, тел./факс (0542) 33-40-58
E-mail: kuts_v@ukr.net; veronika.bocharova.80@mail.ru

Е.А. Баркалова

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

Показники тензіореометрії — діагностичні критерії маніфестних форм нейросифілісу

Мета роботи — визначити тензіореологічні характеристики ліквору хворих на маніфестний нейросифіліс.

Матеріали та методи. Вивчено тензіореологічні характеристики ліквору 77 хворих із маніфестними формами нейросифілісу і сифілісу.

Результати та обговорення. Під час дослідження ліквору хворих на маніфестний нейросифіліс інформативними є плецитоз, реакція імунофлюоресценції із цілісним ліквором і імуноферментний аналіз. Тензіореометричні показники ліквору високо корелюють із загальноклінічними та серологічними.

Висновки. Тензіореометричний метод можна впроваджувати як діагностичний для підтвердження діагнозу маніфестного нейросифілісу.

Ключові слова

Тензіореометрія, маніфестний нейросифіліс, діагностичні критерії.

Незважаючи на щорічне зменшення кількості хворих на сифіліс, простежується зростання частоти прихованих його форм [1, 4, 6], відсоток яких у Донецькій області з 2005 до 2012 рр. збільшився з 30 до 80. Ці форми зазвичай виявляються випадково під час серологічних обстежень, наслідок — пізня діагностика й зростання частоти нейросифілісу (НС).

Встановлення остаточного діагнозу НС — доволі складне завдання через поліморфізм і неспецифічність неврологічних симптомів при маніфестних формах захворювання та збільшення частоти випадків асимптомного менінгіту. Діагностичний алгоритм для НС, орієнтований на результати серологічного дослідження ліквору з метою встановлення специфічного ураження нервової системи і водночас спрямований на досягнення максимальної об'єктивізації даних про стан хворого шляхом виконання трудомістких клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень, не має чітких критеріїв [2, 3, 5].

Методологія діагностики НС ґрунтується переважно на даних серологічних реакцій крові й ліквору. За даними деяких авторів [3, 7], ступінь чутливості реакції Вассермана (РВ) у дослідженні ліквору перевищує 50 %, а щодо використання реакції імунофлюоресценції (РІФ) дослідники не мають одностайної думки [7, 11]. З цієї причини встановлення вірогідного оста-

точного діагнозу можливе лише в 30–70 % випадків [5]. Ці обставини обґрунтовують необхідність пошуку сучасних діагностичних критеріїв.

При НС змінюється склад спинномозкової рідини (СМР), а за допомогою тензіореометричного методу можна оцінювати її фізико-хімічні властивості [10], тому використання цього методу є доцільним для підвищення якості діагностики НС.

Мета роботи — визначити тензіореологічні характеристики СМР і провести кореляційний аналіз із загальноклінічними і серологічними показниками хворих на маніфестний НС.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 77 хворих з різними формами НС та сифілісу, а саме: 47 хворих на маніфестний НС (МНС) увійшли до основної групи, 30 хворих на сифіліс із супутніми неврологічними захворюваннями (СНЗ) становили контрольну групу.

За клінічними формами МНС поділявся таким чином: ранній сифілітичний менінгіт — 6 ((12,8 ± 4,9) %) випадків, причому чотири з них ускладнені енцефалітом; ранній церебральний менінгоvasкулярний сифіліс (МВС) — 27 ((57,4 ± 7,2) %), у тому числі ускладнений ішемічним інсультом — 9, дисциркуляторною енцефалопатією — 18, деменцією — 17; ранній спі-

нальний МВС — 6 ((12,8 ± 4,9) %), у тому числі у вигляді менінгорадикулиту — 2, мієлополірадикулоневриту — 1, менінгомієліту — 3; пізній МВС — 8 ((17,0 ± 5,5) %) випадків.

Діагноз НС встановлювали на підставі неврологічної симптоматики і специфічних змін у СМР. Виконували клінічний аналіз ліквору з оцінкою цитозу і вмісту білка, реакцію Панді, а також комплекс серологічних реакцій (КСР) з кардіоліпіновим і трепонемним антигенами в розведеннях 0,1; 0,25; 0,5; реакцію імунофлюоресценції з цілісним ліквором (РІФ-ц); реакцію імобілізації блідох трепонем (РІБТ); визначали наявність IgMG до блідої трепонемі в лікворі методом імуноферментного аналізу (ІФА IgMG).

Серологічні дослідження крові і ліквору здійснювали за стандартними методиками згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.12.1992 № 204.

Вміст білка визначали методом із сульфосаліциловою кислотою. Підрахунок клітинних елементів у 1 мм³ СМР здійснювався в камері Фукса—Розенталя, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР від 11.04.1972 № 290. Реакцію Панді виконували методом осадження насиченим розчином карболової кислоти.

Наявність IgMG до блідої трепонемі у сироватці крові і СМР визначали на імуноферментному аналізаторі Sunrise фірми Тесан (Австрія) методом ІФА на твердофазному носії за допомогою реактивів «АНТИ-ЛЮІС-IgMG-МБА» фірми «МедБіоАльянс» відповідно до інструкції використання набору реагентів.

Тензіометричні та реологічні дослідження ліквору виконували за допомогою комп'ютерного аналізатора (РАТ-2Р, SINTERFACE Technologies, Німеччина). Використовували метод форми краплі, що висить, зі стресовим (для визначення модуля в'язкопружності та часу релаксації) розширенням поверхні краплі на 7 % після 1200 с від початку адсорбційного процесу. Для дослідження пружності дилатації і в'язкості через 1700 с після початку адсорбційного процесу поверхня краплі піддавалася гармонійним осциляціям з частотою f від 0,005 до 0,2 Гц (чи від 0,031 до 1,25 рад/с). Амплітуда осциляції площі краплі становила 7 %. Залежності реальної (пружність) і уявної (в'язкість) компонент-комплексної в'язкопружності СМР від логарифма кутової частоти $\omega = 2\pi f$ (де f — частота осциляцій, Гц) описували лінійними рівняннями [10]:

$$E_r = a_1 + b_1 \lg \omega, E_i = a_2 + b_1 \lg \omega \quad (1).$$

Вивчали такі тензіореометричні характеристики СМР: E , мН/м — модуль в'язкопружності у стресовому експерименті; t , с — час релаксації у стресовому експерименті; σ_4 , мН/м — динаміч-

ний поверхневий натяг (ПН); λ_2 , мН · м⁻¹ · с^{1/2} — тангенс граничного кута нахилу тензіометричної прямої у координатах квадратного кореня зворотного часу; a_1 , мН/м — вільний член у лінійному рівнянні (1) для пружності; b_1 , мН/м — вільний член у лінійному рівнянні (1) для в'язкості; a_2 , мН/м — кут нахилу прямої у рівнянні (1) для пружності; b_2 , мН/м — кут нахилу прямої у рівнянні (1) для в'язкості.

Крім того, процес описували кінетичним рівнянням з двома експонентами і розраховували кінетичні параметри тензіометричної кривої. Знаходили числові значення таких показників тензіометрії: $\Delta\sigma_1$ — зміна ПН, зумовлена вмістом у поверхневому шарі низькомолекулярних сполук, $\Delta\sigma_2$ — зміна ПН, зумовлена вмістом у поверхневому шарі високомолекулярних сполук, σ_∞ — рівноважний ПН при нескінченно тривалому часі вимірювання.

Статистичну обробку результатів виконано за допомогою статистичних пакетів MedStat (Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2004) та MedCalc (MedCalc Software, 2010). Обчислювали середнє вибіркве значення (M) і стандартну похибку ознаки (m). Вірогідність відмінностей середніх значень у двох вибірках оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. Кореляційний аналіз виконано з обчислюванням коефіцієнта Спірмена (R_{sp}) [8, 9].

Результати та обговорення

Встановлено, що діагностично значущими для підтвердження МНС є плеоцитоз, РІФ-ц та ІФА. Максимальна кількість клітин в 1 мм³ ліквору виявлено в пацієнтів з маніфестними формами НС ((38,31 ± 17,28) кл./мм³). Концентрація білка в цьому дослідженні не є діагностично значущою, але у хворих на МНС вміст білка був найбільшим, його рівень у лікворі понад 0,4 г/л мали хворі з пізніми формами НС.

КСР з ліквором для діагностики НС є предметом обговорення у сучасній літературі. Автори висловлюють думку про те, що негативні результати КСР, зокрема рекції Вассермана, не свідчать про те, що нервова система не уражена блідою трепонею [3, 5]. КСР був негативним у (12,8 ± 4,9) % хворих з маніфестними формами НС.

РІФ-ц була різко позитивною у (86,1 ± 5,2) % хворих на МНС, позитивною — у (14,9 ± 5,2) % обстежених.

РІБТ лише у (19,1 ± 5,7) % хворих на МНС перевищувала 50 %.

Результати ІФА IgMG ідентичні результатам РІФ-ц: виявлено у 100 % хворих на МНС і у (13,3 ± 6,2) % хворих на ССНЗ.

Доведено, що тільки комплексна оцінка лікворологічних показників дає можливість визнача-

Таблиця. Кореляційні зв'язки між показниками ліквору хворих на МНС

Показники, що корелюють	Spearman R	Рівень вірогідності p
σ_0 &білок	0,64	0,01
σ_0 & РІФ	0,56	0,04
σ_4 &ІФА	-0,61	0,03
σ_2 &РІФ	0,56	0,03
σ_2 &РІФ	0,82	0,01
E &КСР	-0,65	0,01
E &РІФ	0,62	0,01
a_1 &РІФ	0,68	0,02
a_1 & цитоз	-0,58	0,01
b_1 & РІФ	0,84	0,01
b_1 &ІФА	0,65	0,04

ти специфічне ураження нервової системи при сифілісі, однак дослідження свідчать про труднощі встановлення діагнозу НС, що потребує пошуку нових, сучасних і діагностично значущих параметрів. Одним з таких методів є тензіометрія, що і обґрунтовує подальші дослідження, зокрема визначення тензіометричних і реологічних параметрів ліквору.

У початковий момент, коли поверхневий шар СМР не містить надлишку поверхнево активних компонентів і адсорбція дорівнює нулю, спостерігається вірогідне ($p < 0,05$) – підвищення σ_0 ліквору хворих на МНС ((73,56 ± 2,33) мН/м) порівняно з показниками хворих на ССНЗ ((69,45 ± 2,37) мН/м).

Тангенс кута нахилу тензіограм мінімальний ((155,42 ± 7,51) мН · м⁻¹ · с^{1/2}) у хворих на ССНЗ. У основній групі ((172,53 ± 8,21) мН · м⁻¹ · с^{1/2}) він вірогідно ($p < 0,05$) підвищений порівняно з показниками контрольної.

Оскільки до складу ліквору входять низько- і високомолекулярні компоненти, було вивчено їхній вплив на зміну ПН. Зміна ПН ліквору, зумовлена вмістом у поверхневому шарі низькомолекулярних сполук ($\Delta\sigma_1$), у хворих з маніфестними ((11,29 ± 2,33) мН/м) формами НС вища порівняно з показниками контрольної групи ((8,73 ± 2,81) мН/м), тобто в лікворі хворих на НС спостерігається підвищений вміст низькомолекулярних сполук, які впливають на ПН у ділянці коротких інтервалів часу (до 100 с).

Зміна ПН ліквору, зумовлена вмістом у поверхневому шарі високомолекулярних сполук ($\Delta\sigma_2$), які впливають на ПН у ділянці тривалих інтервалів часу (понад 100 с), вірогідно ($p < 0,05$) підвищена у хворих на МНС ((11,56 ± 2,13) мН/м)

порівняно з нормою ((8,11 ± 2,51) мН/м). Цей показник впливає на рівноважний ПН і сприяє вірогідному його зниженню.

Стресовий модуль в'язкопружності E ліквору хворих на МНС ((23,15 ± 1,47) мН/м) вірогідно ($p < 0,05$) знижений порівняно з умовною нормою ((30,03 ± 2,68) мН/м). У хворих на ССНЗ найнижчі значення модуля E ((21,78 ± 2,33) мН/м). Зниження модуля E ліквору свідчить про залучення до патологічного процесу нервової системи та зміну в'язко-еластичних властивостей СМР.

Час релаксації в основній групі ((244,25 ± 14,58) с) нижчий за норму ((288,52 ± 15,63) с). Значення параметрів a_1 і b_1 , що описують дилатційну реологію при гармонійних осциляціях поверхні краплі, істотно відрізняються у групах. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$) спостерігаються між значеннями a_1 (пружність при частоті 1 рад./с) для пацієнтів із МНС ((33,16 ± 2,01) мН/м) порівняно з показниками хворих на ССНЗ ((29,77 ± 1,98) мН/м).

Показник b_1 , що характеризує в'язкість при частоті 1 рад./с у хворих на МНС ((6,02 ± 0,34) мН/м) вірогідно ($p < 0,05$) знижений порівняно з контрольною групою ((9,15 ± 0,57) мН/м), тобто у хворих на МНС значно знижується в'язкість ліквору.

Для перевірки діагностичної значущості тензіометричних показників проведено кореляційний аналіз із загальноклінічними, серологічними та імунологічними показниками СМР (таблиця). Доведено, що σ_0 хворих на МНС позитивно корелює з РІФ-ц (Rsp = 0,56; $p < 0,04$) і вмістом білка в лікворі (Rsp = 0,64; $p < 0,01$), σ_4 негативно корелює з ІФА IgMG (Rsp = -0,61; $p < 0,03$), λ_2 має позитивний кореляційний зв'язок з РІФ-ц (Rsp = 0,56; $p < 0,03$), а $\Delta\sigma_2$ позитивно корелює з РІФ-ц (Rsp = 0,82; $p < 0,01$). Встановлено негативну кореляційну залежність між E і КСР (Rsp = -0,65; $p < 0,01$) та позитивну – з РІФ-ц (Rsp = 0,62; $p < 0,01$). Характеристика a_1 має позитивний кореляційний зв'язок з РІФ-ц (Rsp = 0,68; $p < 0,02$) і негативний – з кількістю клітин у лікворі (Rsp = -0,58; $p < 0,01$), а b_1 при частоті 1 рад./с позитивно і високо корелює з РІФ-ц (Rsp = 0,84; $p < 0,01$) та ІФА IgMG (Rsp = 0,65; $p < 0,04$).

Висновки

Встановлено вірогідні ($p < 0,05$) зміни тензіометричних і реологічних характеристик ліквору хворих на МНС, що є наслідком порушення фізико-хімічних властивостей СМР. Виявлено високі кореляційні залежності показників РІФ-ц зі зміною поверхневого натягу, зумовленою вмістом

високомолекулярних сполук ($R_{sp} = 0,82$; $p < 0,01$), модулем в'язкопружності ($R_{sp} = 0,62$; $p < 0,01$), в'язкістю ($R_{sp} = 0,84$; $p < 0,01$), пружністю ($R_{sp} = 0,68$; $p < 0,02$); ІФА IgMG з рівноважним поверх-

невим натягом ($R_{sp} = -0,61$; $p < 0,03$) і в'язкістю ($R_{sp} = 0,65$; $p < 0,04$). Це підтверджує можливість використання тензиореометричних показників ліквору для діагностування маніфестних форм НС.

Список літератури

1. Баркалова Е.Л. Патогенетичні аспекти і сучасний перебіг патологічного процесу при нейросифілісі / Е.Л. Баркалова // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 103—109.
2. Казаков В.М. Особливості сучасного перебігу маніфестного нейросифілісу / В.М. Казаков, Е.Л. Баркалова, І.В. Свистунов // Дерматол. та венерол.— 2011.— № 1 (51).— С. 31—36.
3. Казиев А.Х. Поиски метода совершенствования серодиагностики сифилиса // Северокавказский мед. вестн.— 2010.— № 3.— С. 31—41.
4. Китаева Н.В., Фриго Н.В., Мелехина Л.Е. Актуальные проблемы сифилидологии. Современные технологии диагностики сифилитической инфекции // Вестн. дерматол. и венерол.— 2008.— № 5.— С. 51—59.
5. Куляш Г. Ю. Диагностика нейросифилиса: проблемы трактовки результатов лабораторных исследований // Клин. дерматол. и венерол.— 2011.— № 4.— С. 68—69.
6. Литус А.И., Куценко И.В. Диагностические ошибки в тактике ведения больных нейросифилисом // Дерматол. та венерол.— 2012.— № 1 (55).— С. 85—90.
7. Колоколов О.В., Шоломов И.И., Бакулев А.Л. и др. Нейросифилис: проблемы диагностики и классификации // Саратовский науч.-мед. журн.— 2010.— Т. 6, № 3.— С. 632—636.
8. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat.—Д.: Папакица Е.К., 2006.—214 с.
9. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В.П. Леонова.— М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2003.— 144 с.
10. Kazakov V.N., Fainerman V.B., Kondratenko P.G. et al. Dilational rheology of serum albumin and blood serum solution as studied by oscillating drop tensiometry // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.— 2008.— Vol. 62, N 1.— P. 77—82.
11. Tóth V., Hornyák C. Kovács T. et al. Meningovascular neurosyphilis as the cause of ischemic cerebrovascular disease in a young man // Orv. Hetil.— 2011.— Vol. 152, N 19.— P. 763—767.

Э.Л. Баркалова

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

Показатели тензиореометрии — диагностические критерии манифестных форм нейросифилиса

Цель работы — определить тензиореологические характеристики ликвора больных манифестными формами нейросифилиса.

Материалы и методы. Исследованы тензиореологические характеристики ликвора 77 больных манифестными формами нейросифилиса и сифилиса.

Результаты и обсуждение. При исследовании ликвора больных манифестными формами нейросифилиса информативными являются плеоцитоз, реакция иммунофлюоресценции с цельным ликвором и иммуноферментный анализ. Тензиореометрические показатели ликвора высоко коррелируют с общеклиническими и серологическими.

Выводы. Тензиореометрический метод можно использовать как диагностический для подтверждения диагноза манифестного нейросифилиса.

Ключевые слова: тензиореометрия, манифестный нейросифилис, диагностические критерии.

E.L. Barkalova

M. Gorky Donetsk National Medical University

Parameters of tensio-rheometry as diagnostic criteria of symptomatic neurosyphilis

Purpose — to study the tensiometric and rheological parameters of liquor of patients with manifestation neurosyphilis.

Materials and methods. The tensiometric and rheological parameters of cerebrospinal fluid of 77 patients with different symptomatic forms of neurosyphilis and syphilis were investigated.

Results and discussion. In the study of cerebrospinal fluid of patients with symptomatic forms of neurosyphilis, the most informative parameters are: pleocytosis, immunofluorescence reaction with integral cerebrospinal fluid and enzyme-linked immunoassay. Close correlation is established between clinical, serological and tension-rheometric parameters of cerebrospinal fluid.

Conclusions. The tension-rheometric method can be recommended for diagnosing symptomatic neurosyphilis.

Key words: tensio-rheometry, symptomatic neurosyphilis, diagnostic criteria.

Дані про автора:

Баркалова Елеонора Леонідівна, к. мед. н., доцент кафедри дерматовенерології Донецького національного медичного університету імені Максима Горького. Тел. (050) 98-99-382. E-mail: barkalova.eleonora@yandex.ru

С.В. Дмитренко

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Дерматоскопічні аспекти діагностики форм іхтіозу

Мета роботи — виявити клінічні, патогістологічні та дерматоскопічні особливості форм іхтіозу.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 16 хворих на іхтіоз, яким, окрім стандартних, виконано патогістологічне та дерматоскопічне дослідження.

Результати та обговорення. В результаті комплексного обстеження виявлено дві форми іхтіозу — легку і тяжку, що мають чіткі клінічні, патогістологічні та дерматоскопічні особливості. Встановлено, що, крім гістологічних та клінічних особливостей, ці форми мають специфічні дерматоскопічні ознаки.

Висновки. Застосування дерматоскопії в комплексній діагностиці дає змогу виділити клінічні форми іхтіозу, що сприяє проведенню в перспективі адекватної терапії.

Ключові слова

Іхтіоз, клінічні форми, дерматоскопія, діагностика.

Іхтіоз — група спадкових шкірних захворювань, що характеризуються порушеннями зроговіння шкіри і виявляються сухими утвореннями на шкірі, що нагадують риб'ячу луску [4]. Шкірне зроговіння у хворих на іхтіоз може бути виражене різною мірою: від ледь помітної шорсткості до найсильніших змін епідермісу, іноді не сумісних із життям. Дерматологи виділяють понад 25 різновидів іхтіозу: деякі форми досить поширені (вulgарний іхтіоз, один випадок на 250 здорових осіб), інші форми зустрічаються вкрай рідко (пластинчастий іхтіоз, один випадок на 300 тис. осіб) [3]. Найбільш поширеним є vulgарний іхтіоз (VI), що становить до 95 % іхтіозів, який своєю чергою належить до найпоширеніших моногенних патологій людини і зустрічається з частотою 1 : 2500 — 1 : 5000 населення.

В Україні поширеність цього захворювання суттєво варіює у вікових і статевих групах та регіонах, що може бути пов'язано із суттєвим недооцінюванням клінічних виявів хвороби, недостатньою діагностикою та лікуванням [2]. Діагноз іхтіозу [3, 4] стандартизовано встановлюють за наявності класичних ознак, які виявляються під час огляду. Цей вид діагностики ґрунтується на суб'єктивному сприйнятті лікарем видимих ознак пошкодження шкіри, що може призводити до діагностичних помилок [9]. Тому актуальним

є розроблення нових методів діагностики іхтіозу, що підвищить верифікацію діагнозу та, відповідно, покращить якість лікування. Один із сучасних та доступних методів діагностики в дерматології — дерматоскопія з дослідженням мікроділянок шкіри (Ø 25 мм) з метою вивчення дисхромії шкіри [10, 11]. Описано поодинокі випадки застосування дерматоскопії в діагностиці іхтіозу [15, 16] з метою виключення онкологічної патології.

Мета роботи — виявити клінічні, патогістологічні та дерматоскопічні особливості форм перебігу іхтіозу.

Матеріали та методи

Проведено комплексне обстеження 16 хворих на іхтіоз, що перебували під спостереженням дерматовенеролога. В дослідження включено випадки, які верифіковано в обласному шкірно-венерологічному диспансері.

Серед обстежених було 10 чоловіків та 6 жінок. Вік пацієнтів становив від 11 до 55 років. Усі хворі отримували лікування згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України.

Усім хворим, крім стандартних клініко-лабораторних обстежень, проводили дерматоскопію апаратом HEINE DELTA 20®, результати фіксу-

вали фотоапаратом Canon EOS 550D при витримці 1 : 35 або 1 : 30, при чутливості ISO 200 за допомогою адаптера, що входить до комплектації дерматоскопа. Досліджували всі уражені ділянки шкіри, також їх порівнювали з неуряженими ділянками. Окремо визначали стан судин шкіри.

Також пацієнтам проводили патогістологічне дослідження за стандартними методиками [4] з використанням дерматоскопа під місцевою анестезією на ураженій ділянці шкіри правого плеча.

Результати та обговорення

За клінічними даними було виділено дві клінічні групи пацієнтів — з легкою і тяжкою формами іхтіозу, які визначали за такими ознаками:

- кількість загострень хвороби, що вимагають більш як два візити до лікаря за рік;
- постійне застосування місцевої терапії;
- системне лікування протягом року.

За цими критеріями виділено дві групи хворих: 10 — з легкою формою (6 чоловіків і 4 жінки), 6 — з тяжкою формою (4 чоловіки та 2 жінки).

При легкій формі іхтіозу спостерігалися виражена сухість шкіри, нерівномірний або фолікулярний гіперкератоз, дрібнопластинчасте лущення брудно-сірого кольору, атрофія сально-волосяних фолікулів та зменшення товщини волосся. Аналогічно до клінічної картини за результатами гістологічного дослідження виявлено помірний гіперкератоз без порушення структури рогового шару, рогові кірки в устях волосяних фолікулів. Також встановлено поліморфне ураження зернистого шару у вигляді потоншення, потовщення або відсутності зернистого шару, що поєднувалося з потоншенням мальпігієвого шару. Також виявлено зменшену кількість волосяних фолікулів та сальних залоз, подовження епідермальних виростів, зниження мітотичної активності, незначні периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати підсосочкового шару дерми.

Дерматоскопічне обстеження виявило характерні зміни, які полягали у згладженні шкірного малюнка, наявності псевдопігментної сітки, що формується кератином лусочок, у вигляді смуг, сітки та петлистих структур, які нагадують церебриформні. Судинний малюнок представлений однотипними подовженими або короткими капілярами вузького діаметра без розгалужень, спостерігається невелика кількість шпилькоподібних капілярів. Рідко зустрічаються точкові капіляри («бризки шампанського») (рис. 1, 2).

Виявлені дерматоскопічні ознаки є такими, що чітко визначаються під час обстеження, відтворюються у разі фіксації на цифрових носіях.

Ми пропонуємо специфічний дерматоскопічний критерій іхтіозу — це «бризки шампанського», досить стійка патогномічна ознака ураження капілярів на тлі гіперкератизації, характерної для іхтіозу. Його появу можна пояснити ураженням усіх шарів дерми, яка візуально виявляється при багаторазовому збільшенні, можливому лише під час дерматоскопічного обстеження.

На відміну від легкої форми іхтіозу його тяжка форма виявлялася вираженим гіперкератозом, місцями — фулікулярним, з масивними брудно-сірими лусочками, зустрічалися тріщини, іноді навіть глибокі. За результатами патогістологічного дослідження в цієї категорії пацієнтів спостерігалися масивний гіперкератоз, акантокератоліз, нерівномірний акантоз, потовщення зернистого шару та зерниста дегенерація клітин мальпігієвого шару з ослабленням міжклітинних зв'язків і утворенням порожнин.

Також для тяжкої форми іхтіозу визначено характерні специфічні дерматоскопічні ознаки: шкірний малюнок атиповий — масивні кубічні структури; виражений гіперкератоз у вигляді масивних багатошарових кірок та конгломератів, розділених тріщинами рогового шару епідермісу — симптом «танення льоду» (рис. 3); масивні рогові кірки та атрофія сально-волосяних фолікулів.

Симптом «танення льоду», запропонований для опису дерматоскопічних ознак тяжкої форми іхтіозу, свідчить про глибинні порушення кератинізації, характерні для цього захворювання. Симптом свідчить, на нашу думку, про необхідність більш активного терапевтичного втручання, можливо, застосування системних ретиноїдів для покращення функціонування кератиноцитів та нормалізації процесів зроговіння.

Волосся на гладенькій шкірі значно ослаблене та деформоване або відсутнє. Судинний малюнок збіднений і переважно представлений однотипними структурами типу «бризок шампанського» (рис. 4).

Дерматоскопія поки що лишається нестандартним методом дослідження непухлинних захворювань шкіри — іхтіозу, атипового дерматиту [9]. Це пояснюється тим, що немає загальновизнаних ознак, характерних для певних нозологій, та стандартизованих способів їх опису. Хоча останніми роками для меланоми визначено чіткі дерматоскопічні критерії діагностики та диференційної діагностики [16]. Також запропоновано дерматоскопічні критерії для непухлинних захворювань шкіри, що не є стандартизованими [8].

Як свідчить наш досвід та досвід інших дослідників, проведення дерматоскопії не потребує

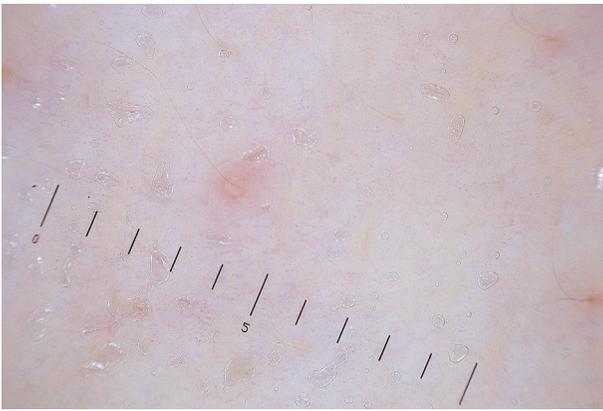


Рис. 1. Дерматоскопічна картина легкої форми іхтіозу



Рис. 3. Дерматоскопічна картина тяжкої форми іхтіозу, симптом «танення льоду»

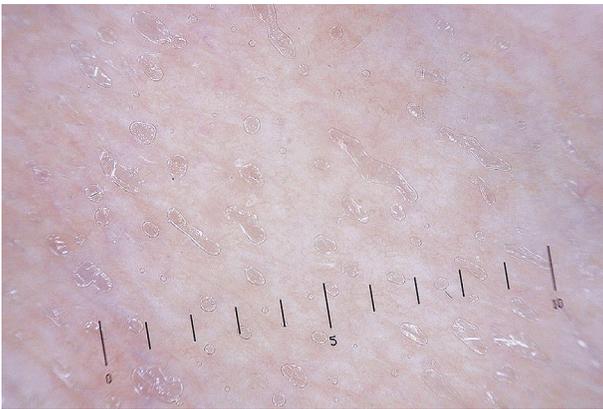


Рис. 2. Легка форма іхтіозу



Рис. 4. Дерматоскопічна картина тяжкої форми іхтіозу

спеціальної підготовки пацієнта, не має проти-показань. Перевагою цього методу є можливість чіткого виділення варіанту уражень з подальшою їх фіксацією на цифрових носіях. Це дає змогу аналізувати отримані зображення, консультиватися щодо них з іншими спеціалістами, а також проводити об'єктивне динамічне спостереження на тлі лікування.

Незважаючи на клініко-лабораторні дані щодо етіології та патогенезу іхтіозу і сучасні досягнення в терапії, деякі аспекти розвитку цієї патології лишаються маловивченими, а отримані дані — суперечливими, що гальмує розроблення перспективних методів діагностики і лікування цього тяжкого захворювання. Ефективній терапії іхтіозу перешкоджає відсутність чітких рекомендацій щодо визначення форм перебігу захворювання та диференційованого підходу в терапії. Якщо врахувати, що на сучасному етапі рекомендовано індивідуальний підбір препаратів та методів терапії для кожного пацієнта і коригування її відповідно до результатів лікування протягом усього часу спостереження лікаря за хворим, нам видається актуальним запропонувати критерії

визначення форм тяжкості перебігу захворювання за клінічними, патогістологічними та дерматоскопічними ознаками (таблиця), яка враховує основні виявлені розбіжності та симптоми.

Запропоновані критерії форм тяжкості перебігу іхтіозу, на нашу думку, дають змогу стандартизувати групи пацієнтів з однаковим діагнозом, але різним перебігом захворювання, що вимагає специфічного підходу до лікування, оскільки терапія цього захворювання лишається не до кінця розробленим питанням, а це своєю чергою суттєво впливає на розвиток ускладнень, погіршення якості життя пацієнтів. При іхтіозі, що є хронічним дерматозом, надзвичайно важливим є контроль запалення, мінімізація ускладнень [13]. Але на початок 2013 року дослідники за результатами огляду сучасних підходів до терапії констатують, що місцеві методи лікування іхтіозу, які існують на сьогодні, дають змогу лише контролювати та дещо зменшувати локальні вияви [6]. Дослідники зауважують, що тривале та дороговартісне лікування зменшує комплаєнс пацієнта з часом, але водночас є ефективнішим щодо виявів захворювання. Виникає потреба у віднай-

Таблиця. **Форми тяжкості перебігу іхтіозу**

Тяжкість захворювання	Клінічна картина	Дерматоскопічні критерії	Патогістологічні зміни
Легка форма Іхтіоз вульгарний Іхтіоз ламелярний	Виражена сухість шкіри Нерівномірний гіперкератоз Фолікулярний гіперкератоз Дрібнопластинчасте лущення. Дрібні брудно-сірого кольору лусочки Атрофія сально-волосяних фолікулів. Потоншення волосся	Шкірний малюнок згладжений Псевдопігментна сітка, що формується кератином лусочок, у вигляді смуг, сітки та петлих структур, які нагадують церебриформні Судинний малюнок представлений однотипними подовженими або короткими капілярами вузького діаметра без розгалужень Невелика кількість шпилькоподібних капілярів. Рідко зустрічаються точкові капіляри («бризки шампанського»)	Помірний гіперкератоз, без порушення структури рогового шару Рогові кірки в устях волосяних фолікулів Потоншення або відсутність зернистого шару Потоншення мальпігієвого шару. Зниження мітотичної активності Незначні периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати підсосочкового шару дерми Кількість волосяних фолікулів та залоз зменшена Гіперкератоз Зернистий шар без особливостей або потовщений Подовження епідермальних виростів Зменшена кількість волосяних фолікулів та сальних залоз
Тяжка форма Бульозна природжена іхтіозіформна еритродермія Епідермолітичний іхтіоз Епідермолітичний гіперкератоз Брока	Виражений гіперкератоз Масивні брудно-сірі лусочки Значний фолікулярний гіперкератоз Тріщини, іноді досить глибокі	Шкірний малюнок атиповий — у вигляді масивних кубічних структур Виражений гіперкератоз у вигляді масивних багатшарових кірок та конгломератів, розділених тріщинами рогового шару епідермісу — симптом «танення льоду» Масивні рогові кірки Атрофія сально-волосяних фолікулів Волосся на гладенькій шкірі значно ослаблене та деформоване або відсутнє Судинний малюнок збіднений Переважно представлений однотипними структурами типу «бризок шампанського»	Масивний гіперкератоз Акантокератоліз Нерівномірний акантоз Зернистий шар потовщений Зерниста дегенерація клітин мальпігієвого шару з ослабленням міжклітинних зв'язків та утворенням порожнин

денні балансу між ефективністю лікування та прихильністю пацієнта до призначеної терапії.

Практично єдиними ефективними препаратами для лікування іхтіозу на сьогодні є препарати вітаміну А [6]. Водночас з'ясувалося, що лікування простими похідними ретиноїдів призводить до раннього токсичного ураження печінки, що обмежує їх тривале застосування, але тільки таке лікування є ефективним при іхтіозі [1]. На сьогодні більшість дослідників схиляються до думки, що саме системні ретиноїди є основою терапії іхтіозу та іхтіозоподібних захворювань шкіри [14]. Але їх вартість та суттєві побічні дії вимагають цільового призначення саме тим категоріям пацієнтів, у яких пози-

тивний ефект терапії переважить небажані наслідки. Виділення форм перебігу іхтіозу дасть змогу вирішити цю проблему і відкриває перспективу для покращення результатів лікування хворих на іхтіоз.

Висновки

Дерматоскопія є перспективним методом діагностики іхтіозу та контролю за перебігом хвороби.

Виявлено специфічні клінічні, патогістологічні та дерматоскопічні зміни шкіри на тлі різних форм перебігу іхтіозу.

Виділення легкої і тяжкої форм перебігу іхтіозу дасть змогу покращити діагностику та визначити найбільш оптимальні режими терапії.

Список літератури

1. Александрова А.К. Клинико-морфологические особенности вульгарного ихтиоза при комплексной терапии ретинола пальмитатом и цинка сульфатом: Автореф. ...к. м. н.— М., 2007.— 16 с.
2. Дмитренко С.В. Епідеміологічні аспекти іхтіозу в популяції Вінницької області // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 1.— С. 25—27.
3. Кожные и венерические болезни: справочник / Под редакцией О.Л. Иванова.— М.: Медицина, 2007.— С. 100—105.

4. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой.— М.: ДЭКС-Пресс, 2007.— 67 с.
5. Соколов Д.В., Махсон А.Н., Демидов Л.В. и др. Дерматоскопия (эпилюминисцентная поверхностная микроскопия): in vivo диагностика меланомы кожи (Обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал.— 2008.— № 5 (29).— С. 63—67.
6. Digiovanna J.J., Mauro T., Milstone L.M. et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types // *Dermatol. Ther.*— 2013.— Vol. 26 (1).— P. 26—38.
7. Fleckman P., Newell B.D., van Steensel M.A., Yan A.C. Topical treatment of ichthyoses // *Dermatol. Ther.*— 2013.— Vol. 26 (1).— P. 16—25.
8. Kittler H., Riedl E., Rosendahl C., Cameron A. Dermatoscopy of unpigmented lesions of the skin: a new classification of vessel morphology based on pattern analysis // *Dermatopathology: Practical & Conceptual.*— 2008.— Vol. 14.— P. 1—5.
9. Krug M., Oji V., Traupe H., Berneburg M.J. Ichthyoses — Part 1: Differential diagnosis of vulgar ichthyoses and therapeutic options // *Dtsch Dermatol Ges.*— 2009.— Vol. 7 (6).— P. 511—519.
10. Lee J.B. Dermatoscopy: An overview. Part I: Non-Melanocytic Lesion / Lee J.B., Hirokawa D. *Skinmed.*— 2010.— Vol. 8.— P. 265—272.
11. Lee J.H., Chen S.Y., Yu C.H., Chu S.W., Wang L.F., Sun C.K., Chiang B.L. Noninvasive in vitro and in vivo assessment of epidermal hyperkeratosis and dermal fibrosis in atopic dermatitis // *J. Biomed Opt.*— 2009.— Vol. 14 (1).— P. 11—12.
12. Nassif P.W., Nakandakari S., Fogagnolo L. et al. Epidermolytic hyperkeratosis: a follow-up of 23 years of use of systemic retinoids // *An Bras. Dermatol.*— 2011.— Vol. 86 (4 suppl. 1).— S72—S75.
13. Tadini G., Giustini S., Milani M. Efficacy of topical 10 % urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris: a two-center, randomized, controlled, single-blind, right-vs.-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2011.— Vol. 27 (12).— P. 2279—2284.
14. Van Steensel M.A. Emerging drugs for ichthyosis // *Expert. Opin. Emerg Drugs.*— 2007.— Vol. 12 (4).— P. 647—656.
15. Vestergaard M.E., Macaskill P., Holt P.E., Menzies S.W. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting // *Br. J. Dermatol.*— 2008.— Vol. 159.— P. 669—676.
16. Zalaudek I., Kreuzsch J., Giacomel J. et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: review of vascular structures seen with dermatoscopy, part I. Melanocytic skin tumors // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2010.— Vol. 63.— P. 361—374.

С.В. Дмитренко

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Дерматоскопические аспекты диагностики форм ихтиоза

Цель работы — выявить клинические, патогистологические и дерматоскопические особенности форм ихтиоза.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 16 больных на ихтиоз, которым, помимо стандартных, выполнены патогистологическое и дерматоскопическое исследования.

Результаты и обсуждение. В результате комплексного обследования выявлено две формы ихтиоза — легкую и тяжелую, имеющие четкие клинические, патогистологические и дерматоскопические особенности. Установлено, что, кроме гистологических и клинических особенностей, эти формы имеют специфические дерматоскопические признаки.

Выводы. Применение дерматоскопии в комплексной диагностике позволяет выделить клинические формы ихтиоза, что способствует проведению в перспективе адекватной терапии.

Ключевые слова: ихтиоз, клинические формы, дерматоскопия, диагностика.

S.V. Dmitrenko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Dermatoscopy aspects of diagnosis of forms of ichthyosis

Purpose — to identify the clinical, histopathological and dermatoscopic features of forms of ichthyosis.

Materials and methods. A comprehensive survey was conducted of 16 patients with ichthyosis who underwent histopathological and dermatoscopic study in addition to the standard examination.

Results and discussion. Two forms of ichthyosis were identified as a result of comprehensive examination — mild and severe, having distinct clinical, histopathological and dermatoscopic features. It was found that in addition to histological and clinical features these forms have specific dermatoscopic signs.

Conclusions. Application of dermatoscopy in complex diagnosis allows identifying clinical forms of ichthyosis, which promotes adequate therapy in the future.

Key words: ichthyosis, clinical forms, dermatoscopy, diagnosis.

Дані про автора:

Дмитренко Світлана Володимирівна, к. мед. н., доцент кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
21000, м. Вінниця, вул. Першотравнева, 21. E-mail: svetlana7783@yandex.ru

Е.М. Солошенко, В.В. Савенкова, Т.П. Ярмак, З.М. Шевченко, І.В. Гіржанова
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків

Виявлення інформативних інтегральних гематологічних коефіцієнтів у хворих на тяжкі та поширені дерматози

Мета роботи — виявити у хворих на тяжкі та поширені дерматози найбільш інформативні інтегральні гематологічні коефіцієнти.

Матеріали та методи. Представлено результати обстеження 389 хворих на тяжкі і поширені дерматози за допомогою інтегральних гематологічних коефіцієнтів, що дають змогу оцінювати ступінь тяжкості процесу та ефективність терапії.

Інтегральні гематологічні показники розраховували на підставі клінічного аналізу крові хворих.

Результати та обговорення. Визначали: лімфоцитарний індекс (ЛІ) — відношення лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофілів; індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ЛШОЕ); індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ); індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ).

Висновки. Результати обстеження хворих на псоріаз, склеродермію, хронічний червоний вовчак, мікоз та оніхомікоз свідчать, що найбільш інформативними коефіцієнтами для оцінювання ступеня тяжкості процесу та ефективності терапії є інтегральні гематологічні показники — ЛІ, ІСНЛ та ІСЛМ.

Ключові слова

Тяжкі і поширені дерматози, тяжкість перебігу, ефективність терапії, інтегральні гематологічні коефіцієнти.

Надійним критерієм оцінки стану здоров'я хворих лишається дослідження периферійної крові з використанням умовних інтегральних її показників, які змінюються на різних стадіях захворювання [2, 3]. Завдяки цьому застосування інтегральних гематологічних коефіцієнтів дає змогу без спеціальних методів дослідження оцінювати в динаміці стан імунного гомеостазу і таким чином не тільки контролювати ефективність терапії, а й прогнозувати настання рецидивів.

Мета роботи — виявити у хворих на тяжкі та поширені дерматози інформативних інтегральних гематологічних коефіцієнтів для оцінювання тяжкості перебігу та ефективності терапії.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 389 хворих на тяжкі та поширені дерматози, з них у 74 виявлено поширений псоріаз, у 53 — артропатичний псоріаз (АП), у 82 — обмежену склеродермію (ОСД), у 75 — хронічний червоний вовчак

(ХЧВ), у 73 — мікоз та оніхомікоз, у 32 — мікоз стоп та/або кистей.

Інтегральні гематологічні показники розраховували на підставі клінічного аналізу крові хворих. Для цього визначали: лімфоцитарний індекс (ЛІ) — відношення лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофілів; індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ЛШОЕ); індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ); індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Обчислювальну і статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою стандартного пакета прикладних програм Office Professional 97 фірми Microsoft Corporation на ПК типу Pentium. Обчислювали значення середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (G), похибки визначення середнього арифметичного (m). За допомогою t-критерію Стьюдента — Фішера дізнавалися достовірність розбіжностей (P) порівнюваних

Таблиця 1. Динаміка інтегральних гематологічних показників у хворих на псоріаз і АП

Нозологія	Термін обстеження	ЛІ	ІСНЛ	ІСЛМ	ІЛШОЕ
Псоріаз, легкий перебіг (n = 24)	До лікування	0,39 ± 0,51 ^{3,5}	12,31 ± 2,5	5,86 ± 1,95 ⁵	0,29 ± 0,03 ¹¹
	Після лікування	0,38 ± 0,03	12,80 ± 2,66	5,41 ± 1,54	0,21 ± 0,03*
Псоріаз, перебіг середньої тяжкості (n = 25)	До лікування	0,63 ± 0,08 ^{1,11}	14,16 ± 2,65 ¹¹	9,15 ± 2,06 ¹¹	0,32 ± 0,08 ¹¹
	Після лікування	0,75 ± 0,14	14,63 ± 5,03	10,31 ± 1,7	0,27 ± 0,01
Псоріаз, тяжкий перебіг (n = 25)	До лікування	0,73 ± 0,08 ^{1,11}	14,72 ± 2,35 ¹¹	10,25 ± 1,53 ^{1,11}	0,31 ± 0,03 ¹¹
	Після лікування	0,54 ± 0,09	18,63 ± 3,41	10,92 ± 3,69	0,35 ± 0,07
АП, перебіг середньої тяжкості (n = 26)	До лікування	0,46 ± 0,03 ⁹	10,56 ± 1,99 ⁹	7,44 ± 0,93 ¹¹	0,25 ± 0,05 ¹¹
	Після лікування	0,81 ± 0,21*	20,42 ± 5,42*	14,69 ± 2,47*	0,22 ± 0,04
АП, тяжкий перебіг (n = 27)	До лікування	0,75 ± 0,07 ^{7,11}	16,61 ± 1,66 ^{7,11}	7,77 ± 1,04 ¹¹	0,28 ± 0,13 ¹¹
	Після лікування	0,51 ± 0,07*	16,17 ± 3,33	7,21 ± 1,41	0,22 ± 0,03
Контрольна група (n = 20)		0,41 ± 0,07	9,51 ± 0,07	4,52 ± 0,06	0,88 ± 0,07

Примітка. ¹ Відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на псоріаз із легким перебігом до лікування; ³ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на псоріаз із перебігом середньої тяжкості до лікування; ⁵ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на псоріаз із тяжким перебігом до лікування; ⁷ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на АП з перебігом середньої тяжкості до лікування; ⁹ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на АП з тяжким перебігом до лікування; ¹¹ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками контрольної групи; * відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками до лікування.

середніх величин у групах [1]. Дані результатів на графіках виражали у відсотках щодо контролю.

Результати та обговорення

При поширеному псоріазі у 74 хворих у прогресивній стадії процесу спостерігалася тенденція до підвищення всіх інтегральних гематологічних коефіцієнтів залежно від тяжкості перебігу за

рахунок підвищення загальної реактивності організму, а також напруженості імунної системи. При псоріазі середнього і важкого ступенів тяжкості у прогресивній стадії вірогідно підвищувалися лише ІСЛМ та ІСНЛ (табл. 1, рис. 1). Інтегральний гематологічний коефіцієнт ІЛШОЕ вірогідно був зниженим при всіх ступенях тяжкості перебігу. Після лікування при поширеному

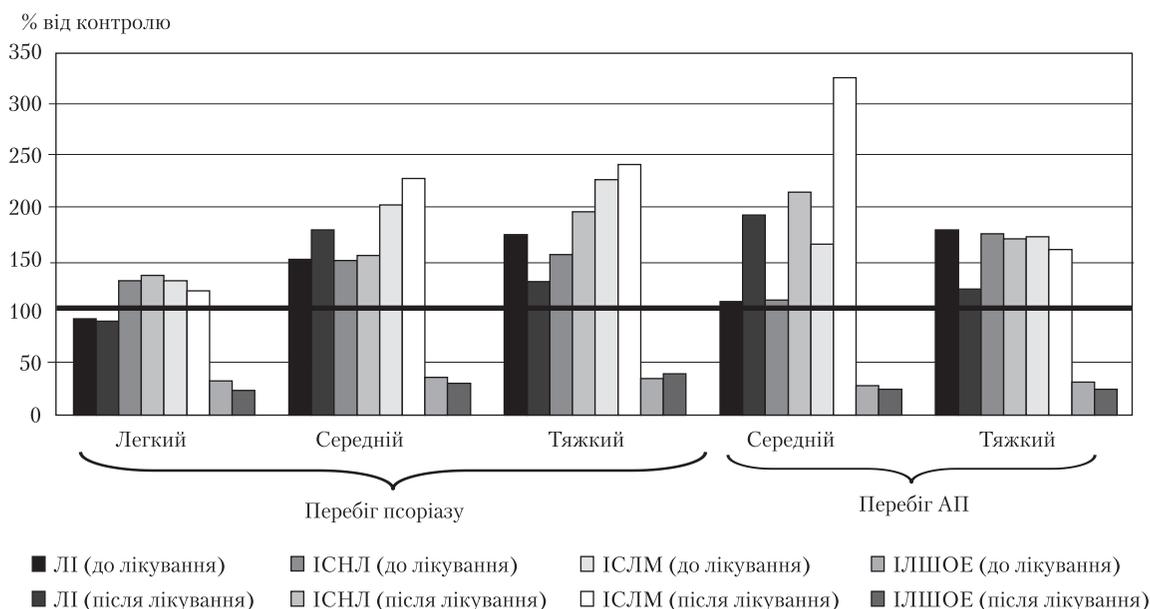


Рис. 1. Інтегральні гематологічні коефіцієнти у хворих на поширений та артропатичний псоріаз залежно від ступеня тяжкості процесу. Дані результатів на графіках виражали у відсотках відносно контролю

Таблиця 2. Динаміка інтегральних гематологічних показників у хворих на ОСД

Нозологія	Термін обстеження	ЛІ	ІСНЛ	ІСЛМ	ІЛШОЕ
ОСД, легкий перебіг (n = 13)	До лікування	0,49 ± 0,07	12,17 ± 0,35 ⁷	6,42 ± 1,62 ⁷	0,20 ± 0,06 ^{3,7}
	Після лікування	0,50 ± 0,03	12,6 ± 0,31*	4,51 ± 0,81	0,88 ± 0,07*
ОСД, перебіг середньої тяжкості (n = 35)	До лікування	0,53 ± 0,06	13,29 ± 0,33 ⁷	7,32 ± 0,05 ⁷	0,35 ± 0,04 ^{1,7}
	Після лікування	0,45 ± 0,04	12,22 ± 0,33*	8,07 ± 0,08	0,32 ± 0,01
ОСД, тяжкий перебіг (n = 34)	До лікування	0,59 ± 0,05 ⁷	13,17 ± 0,05 ⁷	8,17 ± 0,05 ⁷	0,29 ± 0,04 ⁷
	Після лікування	0,52 ± 0,02	12,88 ± 0,21	6,78 ± 0,07*	0,31 ± 0,05
Контрольна група (n = 20)		0,41 ± 0,07	9,51 ± 0,07	4,52 ± 0,06	0,88 ± 0,07

Примітка. ¹ Відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на ОСД з легким перебігом до лікування; ³ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на ОСД з перебігом середньої тяжкості до лікування; ⁵ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на ОСД з тяжким перебігом до лікування; ⁷ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками контрольної групи; * відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками до лікування.

псоріазі інтегральні гематологічні показники вірогідно не змінювалися.

У 53 хворих на артропатичний псоріаз (АП) до лікування спостерігалася також тенденція до підвищення інтегральних гематологічних коефіцієнтів, ЛІ, ІСЛМ та ІСНЛ залежно від ступеня тяжкості. При тяжкому перебігу АП достовірно підвищувався інтегральний гематологічний коефіцієнт ІСНЛ, а при тяжкому і середньому — ІСЛМ. Інтегральний гематологічний коефіцієнт ІЛШОЕ реєстрували зниженим, як і при поширеному псоріазі (див. табл. 1, рис. 1). Після лікування інтегральні гематологічні коефіцієнти

ІСНЛ, ІСЛМ та ІЛШОЕ достовірно не змінювалися, крім гематологічного коефіцієнта ЛІ. Тому при поширеному псоріазі і АП встановлено, що найінформативнішими гематологічними показниками для визначення ступеня тяжкості є ІСНЛ та ІСЛМ, а для оцінювання ефективності лікування при середньому і тяжкому ступенях тяжкості перебігу поширеного псоріазу та тяжкому перебігу АП — інтегральний гематологічний коефіцієнт ЛІ.

За результатами досліджень у 82 хворих на ОСД не отримано даних, які б свідчили про зміну рівня ЛІ порівняно з особами контрольної

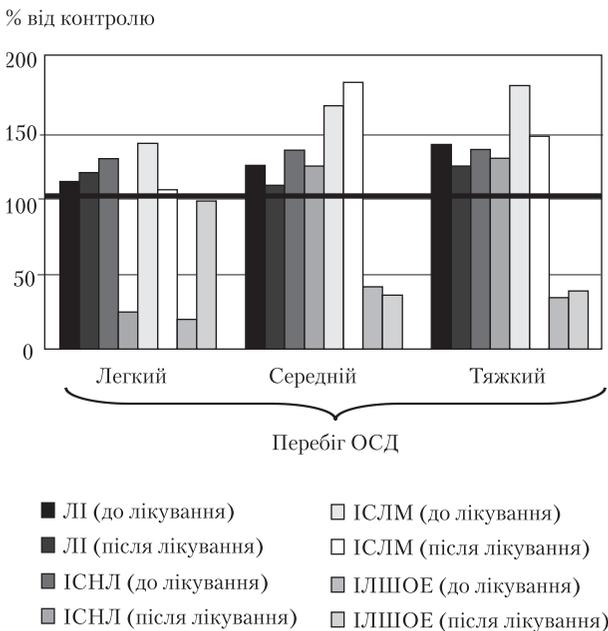


Рис. 2. Інтегральні гематологічні коефіцієнти у хворих на ОСД залежно від ступеня тяжкості процесу

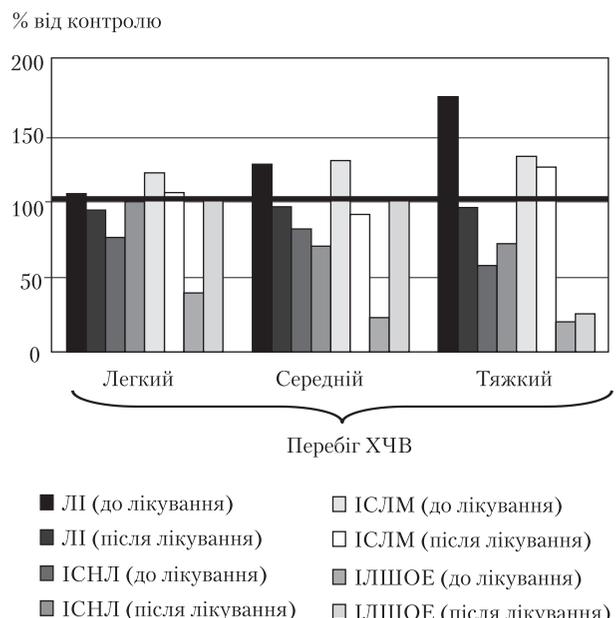


Рис. 3. Інтегральні гематологічні коефіцієнти у хворих на ХЧВ залежно від ступеня тяжкості процесу

Таблиця 3. Динаміка інтегральних гематологічних показників у хворих на ХЧВ

Нозологія	Термін обстеження	ЛІ	ІСНЛ	ІСЛМ	ІЛШОЕ
ХЧВ, легкий перебіг (n = 15)	До лікування	0,45 ± 0,02 ⁵	7,22 ± 0,25 ^{5,7}	5,42 ± 0,06 ^{3,5,7}	0,32 ± 0,05 ^{3,5,7}
	Після лікування	0,41 ± 0,07	9,51 ± 0,07*	4,51 ± 0,06*	0,88 ± 0,07*
ХЧВ, перебіг середньої тяжкості (n = 34)	До лікування	0,54 ± 0,21	7,52 ± 0,05 ^{5,7}	6,12 ± 0,05 ^{1,7}	0,24 ± 0,02 ^{1,7}
	Після лікування	0,42 ± 0,07*	6,59 ± 0,92	4,01 ± 0,35*	0,88 ± 0,07*
ХЧВ, тяжкий перебіг (n = 26)	До лікування	0,76 ± 0,12 ^{1,7}	5,04 ± 0,07 ^{1,3,7}	6,25 ± 0,5 ^{1,7}	0,19 ± 0,07 ^{1,7}
	Після лікування	0,42 ± 0,02*	6,54 ± 0,98*	5,75 ± 0,05*	0,24 ± 0,04
Контрольна група (n = 20)		0,41 ± 0,07	9,51 ± 0,07	4,51 ± 0,06	0,88 ± 0,07

Примітка. ¹ Відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на ХЧВ з легким перебігом до лікування; ³ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на ХЧВ з перебігом середньої тяжкості до лікування; ⁵ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на ХЧВ з тяжким перебігом до лікування; ⁷ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками контрольної групи; * відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками до лікування.

групи, а також до і після лікування (табл. 2). Гематологічний коефіцієнт ІСНЛ у хворих на ОСД при всіх ступенях тяжкості процесу до лікування був достовірно високим і мав тенденцію до зниження після терапії. У всіх групах хворих на ОСД виявляли підвищеним також інтегральний гематологічний коефіцієнт ІСЛМ (рис. 2). Після проведення курсу терапії спостерігалася тенденція до нормалізації цього показника у хворих з легким і середнім ступенями тяжкості захворювання, а також його достовірне зниження при тяжкій формі ОСД. Гематологічний коефіцієнт ІЛШОЕ до лікування в усіх пацієнтів з ОСД реєстрували зниженим. Після терапії корекцію ІЛШОЕ до показників практично здорових осіб виявлено тільки у хворих з легким перебігом захворювання (див. рис. 2). Використання методу однофакторного дисперсійного аналізу показало, що при ОСД інформативними інтегральними гематологічними показниками, за якими можна характеризувати ступінь тяжкості, є ІСНЛ та ІСЛМ. Для визначення ефективності терапії у хворих на ОСД із перебігом середньої тяжкості можна використовувати гематологічний коефіцієнт ІСНЛ (див. табл. 2).

Обстеження 75 хворих на ХЧВ виявило тенденцію до підвищення інтегрального гематологічного коефіцієнта ЛІ при перебігу середньої тяжкості та тяжким перебігом, у яких цей гематологічний показник після лікування досягав достовірного зниження і не відрізнявся від показника практично здорових осіб (табл. 3, рис. 3).

У хворих на ХЧВ виявляли зниження гематологічного коефіцієнта ІСНЛ, який після призначеного лікування достовірно підвищувався у хворих із легким і тяжким ступенями перебігу захворювання. У всіх пацієнтів був достовірно високим рівень ІСЛМ, що свідчило про його

інформативність для визначення ступеня тяжкості захворювання (див. рис. 3) Оскільки цей показник після лікування повністю нормалізувався і не відрізнявся від відповідного показника практично здорових осіб, то його було зараховано до інформативних інтегральних гематологічних показників також і для визначення ефективності призначеної терапії. Реєстрували достовірне зниження ІЛШОЕ у хворих на ХЧВ усіх груп (див. рис. 3). Після лікування цей інтегральний гематологічний показник достовірно підвищився у хворих із легким і середнім ступенями тяжкості (p < 0,05). При тяжкій формі захворювання ІЛШОЕ мав лише тенденцію до нормалізації. Враховуючи зазначене, на підставі аналізу динаміки інтегральних гематологічних показників хворих на ХЧВ встановлено, що інформативним для оцінювання тяжкості ХЧВ, а також ефективності проведеної терапії є ІСЛМ, який відображає взаємовідношення афекторної та ефекторної ланок імунного процесу (див. табл. 3, рис. 3).

Дослідження у 32 хворих на мікоз стоп та/чи кистей, а також 73 пацієнтів з мікозом та оніхомікозом виявлено тенденцію до підвищення ЛІ лише у хворих з тяжким перебігом дерматозу (табл. 4, рис. 4). Привертає увагу значне відхилення від норми таких гематологічних показників як ІЛШОЕ (зниження у 3,2 разу) та ІСНЛ (підвищення у 3 рази). Ці дані дають підставу зробити висновок, що в патогенезі мікозу та оніхомікозу значну роль відіграють не лише інтоксикація інфекційного походження, а й порушення стану мікро- та макрофагальної системи імунітету залежно від тяжкості перебігу захворювання (див. табл. 4). Після лікування достовірні зміни інтегральних гематологічних коефіцієнтів не спостерігалися, крім показників ІСЛМ та ІСНЛ, які нормалізувалися у групах з перебігом

Таблиця 4. Динаміка інтегральних гематологічних показників у хворих на мікоз та оніхомікоз

Нозологія	Термін обстеження	ЛІ	ІСНЛ	ІСЛМ	ІЛШОЕ
Мікоз стоп та/чи кистей, легкий перебіг (n = 32)	До лікування	0,45 ± 0,05 ⁷	14,22 ± 2,58 ⁹	6,43 ± 1,44 ^{7,9}	0,51 ± 0,12 ^{3,7,9}
	Після лікування	0,44 ± 0,09	10,23 ± 1,39	5,81 ± 0,52	0,71 ± 0,22
Мікоз та оніхомікоз, легкий перебіг (n = 25)	До лікування	0,44 ± 0,04 ⁷	15,65 ± 2,56 ⁹	7,26 ± 0,89 ⁹	0,34 ± 0,05 ^{1,9}
	Після лікування	0,44 ± 0,05	12,31 ± 1,03	5,21 ± 0,11*	0,42 ± 0,46
Мікоз та оніхомікоз, перебіг середньої тяжкості (n = 25)	До лікування	0,51 ± 0,10	16,93 ± 3,04 ⁹	7,96 ± 1,25 ⁹	0,33 ± 0,07 ⁹
	Після лікування	0,45 ± 0,16	11,72 ± 1,01*	5,61 ± 0,82*	0,51 ± 0,03*
Мікоз та оніхомікоз, тяжкий перебіг (n = 23)	До лікування	0,59 ± 0,06 ^{1,3,9}	18,76 ± 3,99 ⁹	10,84 ± 2,73 ^{1,9}	0,25 ± 0,05 ^{1,9}
	Після лікування	0,47 ± 0,07	12,51 ± 2,11*	6,21 ± 1,12*	0,62 ± 0,04*
Контрольна група (n = 20)		0,41 ± 0,07	9,51 ± 0,07	4,51 ± 0,06	0,88 ± 0,07

Примітка. ¹ Відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на мікоз стоп із легким перебігом до лікування; ³ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на мікоз та оніхомікоз із легким перебігом до лікування; ⁵ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на мікоз та оніхомікоз із перебігом середньої тяжкості до лікування; ⁷ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками у хворих на мікоз та оніхомікоз із тяжким перебігом до лікування; ⁹ відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками контрольної групи; * відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з показниками до лікування.

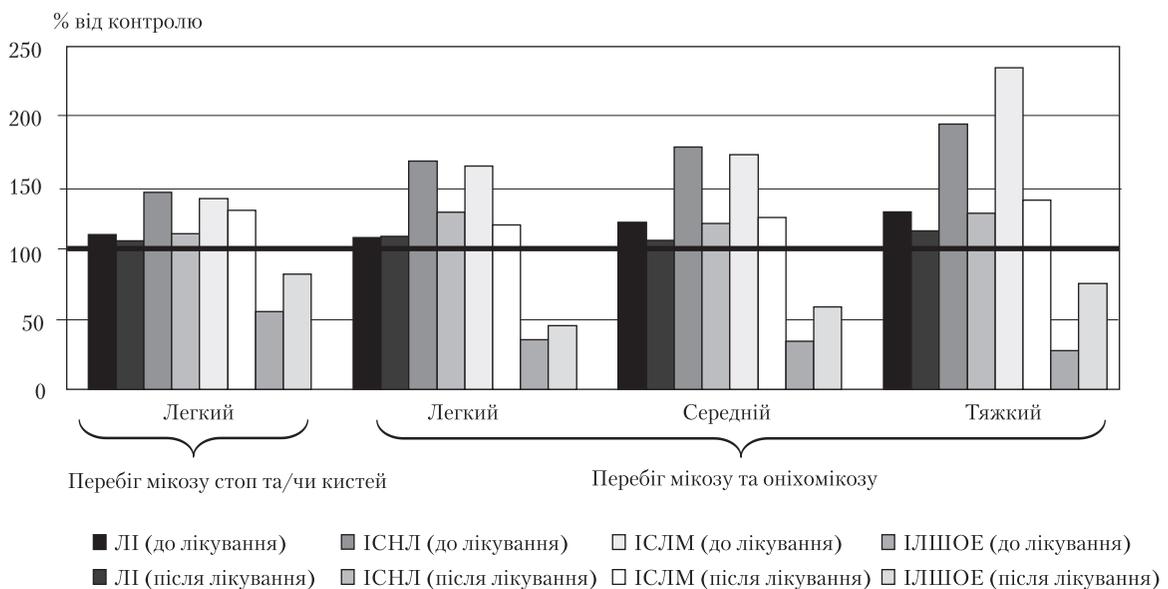


Рис. 4. Інтегральні гематологічні коефіцієнти у хворих на мікоз та оніхомікоз залежно від ступеня тяжкості процесу

мікозу і оніхомікозу середньої тяжкості і тяжким. На підставі аналізу встановлено, що у хворих на мікоз та оніхомікоз досліджувані показники ІСЛМ та ІСНЛ є інформативними і можуть використовуватися для оцінювання ступеня тяжкості цієї патології, а також ефективності лікування (див. табл. 4, рис. 4).

Таким чином, досліджені інтегральні гематологічні коефіцієнти ЛІ, ІСНЛ та ІСЛМ у

хворих на поширений псоріаз, АП, ХЧВ, ОСД, мікоз та оніхомікоз є інформативними для оцінювання ступеня тяжкості та ефективності терапії.

Висновки

1. У хворих на поширений псоріаз і АП найінформативнішими гематологічними показниками для визначення ступеня тяжкості є ІСНЛ

та ІСЛМ, а для оцінювання ефективності лікування при середньому і тяжкому ступенях перебігу поширеного псоріазу та тяжкому перебігу АП — інтегральний гематологічний коефіцієнт ЛІ.

2. У хворих на ОСД для оцінювання ступеня тяжкості з усіх інтегральних гематологічних коефіцієнтів інформативними є ІСНЛ і ІСЛМ. Для визначення ефективності терапії при пере-

бігу середньої тяжкості можна використовувати гематологічний коефіцієнт ІСНЛ.

3. У хворих на ХЧВ найінформативнішим критерієм оцінки тяжкості процесу, а також ефективності терапії є ІСЛМ.

4. При мікозі та оніхомікозі показники ІСЛМ та ІСНЛ є інформативними і можуть використовуватися для оцінювання не лише ступеня тяжкості цієї патології, а й ефективності лікування.

Список літератури

1. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL.— К.: Морион, 2000.— 320 с.
2. Мустафина Ж.Г., Крамаренко Ю.С., Кобцева В.Ю. Интегральные гематологические показатели в оценке имму-
3. Тихончук В.С., Ушаков И.Б., Карпов В.Н., Зуев В.Г. Возможности использования новых интегральных показателей периферической крови человека // Военно-медицинский журнал.— 1992.— № 3.— С. 27–31.

нологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией // Клини. лабор. диагностика.— 1999.— № 5.— С. 47–48.

Э.Н. Солошенко, В.В. Савенкова, Т.П. Ярмак, З.М. Шевченко, И.В. Гиржанова

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков

Выявление информативных интегральных гематологических коэффициентов у больных тяжелыми и распространенными дерматозами

Цель работы — выявить у больных тяжелыми и распространенными дерматозами наиболее информативные интегральные гематологические коэффициенты.

Материалы и методы. Представлены результаты обследования 389 больных тяжелыми и распространенными дерматозами с помощью интегральных гематологических коэффициентов, позволяющих оценивать степень тяжести процесса и эффективность терапии.

Интегральные гематологические показатели вычисляли на основании клинического анализа крови больных.

Результаты и обсуждение. Определяли: лимфоцитарный индекс (ЛИ) — соотношение лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам; индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ); индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ); индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ).

Выводы. Результаты обследования больных псориазом, склеродермией, хронической красной волчанкой, микозами и онихомикозами свидетельствуют, что наиболее информативными для оценки степени тяжести процесса и эффективности терапии являются гематологические показатели — ЛИ, ИСНЛ и ИСЛМ.

Ключевые слова: тяжелые и распространенные дерматозы, тяжесть протекания, эффективность терапии, интегральные гематологические коэффициенты.

E.M. Soloshenko, V.V. Savenkova, T.P. Yarmak, Z.M. Shevchenko, I.V. Girzhanova

SI «Institute of Dermatology and Venerology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Revealing of informative integral hematological indices in patients with severe and diffuse dermatoses

The aim of the study was to detect the most informative integral hematological indices in patients with severe and diffuse dermatoses.

Materials and methods. We present the results of study of 389 patients with severe and diffuse dermatoses using integral hematological indices allowing the rate of disease severity and the effectiveness of therapy to be estimated.

The calculation of integral hematological indices was based on clinical blood test of patients.

Results and discussion. To do this, we defined: lymphocytic index (LI) – the ratio of lymphocytes to segmented neutrophils; correlation index of leucocytes and erythrocytes sedimentation rate (ILESР); correlation index of neutrophils and lymphocytes (CINL); correlation index of lymphocytes and monocytes (CILM).

Conclusions. The results of examination of patients with psoriasis, scleroderma, chronic lupus erythematosus, mycoses and onychomycoses show that the hematological indices LI, CINL and CILM are the most informative for the assessment of the severity of the process and the effectiveness of therapy.

Key words: severe and diffuse dermatoses, disease course severity, therapy effectiveness, integral hematological indices.

Дані про авторів:

Солошенко Ельвіра Миколаївна, д. мед. н., проф., зав. лабораторії алергології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9. Тел. (057) 706 -32 -02. Email: elvirasolo@mail.ru

Савенкова Вікторія Володимирівна, д. мед. н., ст. наук. співр. відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Ярмак Тетяна Павлівна, мол. наук. співр. лабораторії алергології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Шевченко Зоя Михайлівна, мол. наук. співр. лабораторії алергології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Гржанова Інна Владленівна, доцент кафедри дерматовенерології та ВІЛ/СНІДу Харківської медичної академії післядипломної освіти

Б.А. Исабаев, А.Б. Рахматов

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

Лечение и профилактика постгерпетической невралгии

Изучены клинические проявления у 137 больных с различными формами опоясывающего лишая. С целью уменьшения болевого синдрома и профилактики постгерпетической невралгии в комплексной терапии использован амантадина сульфат.

Ключевые слова

Опоясывающий лишай, постгерпетическая невралгия, лечение, профилактика.

В последние годы отмечается значительное увеличение заболеваемости вирусными дерматозами, включая опоясывающий лишай. При этом опоясывающий лишай качественно изменил не только свои клинические проявления, но и частоту развития постгерпетической невралгии (ПГН), длительно протекающей и снижающей качество жизни больных [1, 2, 10].

Вирус *Varicella zoster* — один из восьми представителей семейства герпесвирусов, способных поражать организм человека. Согласно вирусной токсономии, разработанной в 1999 году, он относится к роду *Herpes viridae* как вирус герпеса III типа [2, 10].

Varicella zoster содержит ДНК с нуклеотидом иксоидального типа симметрии. Геном состоит из линейной двойной ДНК с молекулярной массой до $80-130 \cdot 10^9$ Д. Около 70 % ДНК составляют гуанин и цитозин. Вирус имеет сложное строение, нуклеокапсид окружает липидная оболочка с гликопротеиновыми шипами. Между нуклеокапсидом и оболочкой располагаются протеины и ферменты, которые создают дополнительный волокнистый слой, или *tegument*. Диаметр вириона колеблется от 150 до 200 нМ. В качестве типоспецифических антигенов выступают гликопротеины наружной оболочки. Репликация вируса происходит, как и при других герпесвирусных инфекциях. Взаимодействуя с рецепторами клеток, *Varicella zoster* проникает в цитоплазму, где и запускается продуктивный тип инфекционного процесса. Деление вируса про-

исходит непосредственно в ядре клетки *Varicella zoster* [2, 10].

Варианты клинического течения опоясывающего лишая являются объектом изучения таких дисциплин как дерматология, инфекционные болезни, неврология, офтальмология, гастроэнтерология и педиатрия [4, 7, 9, 12].

Классическая клиническая картина заболевания характеризуется появлением на фоне эритемы островоспалительного характера, сгруппированных везикулезных элементов по ходу пораженного нерва и неврологическими болями различной интенсивности. Следует указать, что болевые ощущения чаще всего предшествуют высыпаниям на коже, нередко имитируют такие заболевания как стенокардия, почечная колика, пневмония и другие. Кожные проявления регрессируют на коже в среднем 1–2 нед, хотя болевые ощущения некоторое время еще могут сохраняться. В типичном течении опоясывающий лишай характеризуется появлением болезненности в очагах поражения, иногда резко выраженного характера, что следует учитывать при выборе адекватной терапии [4, 7, 12].

В этой связи необходимо указать, что боль при опоясывающем лишае имеет нейропатический характер, она может блокироваться антагонистами рецепторов глутамата, являющихся основными медиаторами боли [8, 9, 12].

В зависимости от клинических проявлений, тяжести течения, а также исходов заболевания выделяют две основные клинические формы

опоясывающего лишая: локализованную и генерализованную (диссеминированную). Геморрагическую, некротическую, буллезную и другие формы рассматривают как атипические формы дерматоза [4, 7, 12].

В последние годы значительно изменились и расширились терапевтические возможности лечения опоясывающего лишая, появились противовирусные препараты как системного, так и местного действия, хотя, согласно литературным данным [3, 6, 11, 13, 14], только 15–20 % больных указанным дерматозом получают адекватное лечение.

При вирусных дерматозах базисной терапией являются, несомненно, противовирусные препараты, основным из которых является ацикловир, появившийся на фармацевтическом рынке в 1981 году и сегодня не утративший актуальности [3, 6, 9, 15].

Материалы и методы

Под наблюдением находились 137 больных опоясывающим лишаем в возрасте от 12 до 75 лет. Диагностированы следующие формы дерматоза: везикуло-пустулезная — у 79 (54,6 %), геморрагическая — у 10 (7,3 %), лимфостатическая — у 10 (7,3 %), неврологическая — у 9 (6,5 %) и эрозивно-некротическая — у 29 (20,2 %) больных.

В зависимости от проводимой терапии больные опоясывающим лишаем были разделены на три группы, сопоставимые по возрасту, давности и клиническим формам заболевания: I группа (44 больных) получала только противовирусный препарат ацикловир; II группа (33 больных) — только амантадина сульфат; III группа (60 больных) — ацикловир в сочетании с амантадина сульфатом.

Для лечения опоясывающего лишая был использован ацикловир, который назначали больным в дозе 3,2–4,0 г/сут 7–10 дней в зависимости от тяжести заболевания.

Из симптоматической, болеутоляющей терапии использован амантадина сульфат. Методика лечения больных опоясывающим лишаем заключалась в следующем: амантадина сульфат вводили первые 4–5 дней по 500 мл инфузионного раствора 1–2 раза в сут. Затем переходили на таблетированную форму препарата по 100 мг 3 раза в сут в течение 2 нед. Каждое вливание 500 мл амантадина сульфата следует проводить в течение примерно 3 ч (55 капель в мин), хотя это время может быть увеличено при необходимости, прежде всего у пожилых пациентов. Из-за стимулирующего и возбуждающего воздействия инфузии проводили по утрам. Препарат вводят до достижения устойчивого облегчения болевых

ощущений. При таком терапевтическом режиме симптоматика острой боли убывала на 4–5-е сутки. В случаях невозможности стационарного лечения больным назначают амантадина сульфат перорально в дозе 3 · 100 мг, причем продолжительность курса терапии регулируется в зависимости от ответной реакции боли. После устранения этих симптомов через 1–2 нед можно предпринять попытку прекратить лечение. Высыпания на коже регрессировали примерно в 2 раза быстрее при использовании амантадина сульфата. У некоторых больных опоясывающим лишаем компрессы с раствором амантадина сульфата также являлись весьма эффективными. Ни в одном случае у пролеченных пациентов не развилась постгерпетическая невралгия. В этом исследовании терапевтический результат основывался на раннем начале лечения, достаточно высокой дозировке назначенного препарата и продолжении его приема после подавления острой боли.

Результаты и обсуждение

Лечение больных опоясывающим лишаем имело следующие результаты: терапевтический эффект (выздоровление, значительное улучшение) отмечен у 34 из 44 (77,3 %) больных I группы; у 22 из 33 (66,7 %) больных II группы; у 55 из 60 (91,7 %) больных III группы. Наиболее выраженный эффект достигнут у пациентов, получавших комплексное лечение ацикловиром и амантадина сульфатом, наименее выраженный — в случаях монотерапии амантадина сульфатом.

Следует указать, что еще в 1975 году в пилотном исследовании, которое проводили G.S. Varolin и W. Birkmayer, описаны виростатические свойства амантадина сульфата. 31 пациенту с острым опоясывающим лишаем вводили 500 мл инфузионного раствора 1–2 раза в сут. Лечение дополнялось приемом 2–4 таблеток (1 таблетка — 100 мг препарата). Инфузии продолжались до достижения устойчивого облегчения боли, но не более 12 дней, по истечении которых проводилось пероральное лечение с постепенным снижением дозы препарата. При таком терапевтическом режиме симптоматика острой боли убывала за 4–5 дней.

Оценка отдаленных результатов лечения больных опоясывающим лишаем с использованием амантадина сульфата показала, что только у 7 из 102 (6,9 %) сохранялись болевые ощущения после окончания лечения еще в течение 2–3 мес, хотя, согласно литературным данным [8, 9, 12], после стандартного лечения подобная картина отмечалась у 30–40 % пациентов. Это указывает на тот факт, что амантадина сульфат способствует не только быстрому разрешению

клинических проявлений опоясывающего лишая, но и осуществляет профилактику ПГН.

Выводы

Таким образом, опоясывающий лишай как часто встречающееся инфекционное заболевание с кли-

ническим полиморфизмом требует своевременной диагностики и адекватной терапии с включением современных противовирусных препаратов (ацикловир) и болеутоляющего препарата (амантадина сульфат), что позволяет уменьшать риск развития постгерпетической невралгии.

Список литературы

1. Арифов С.С. Герпетические инфекции (этиология, патогенез, клиника, лечение): методические рекомендации.— Ташкент, 2007.— 20 с.
2. Баринский И.Ф., Шубладзе А.Н., Каспаров А.А. Герпес: этиология, диагностика, лечение.— М.: Медицина, 1986.— С. 139—147.
3. Ершов Ф.С., Романцев М.И. Феномены гиперактивности при использовании гомологичных индукторов интерферона // Вестн. дерматол.— 1998.— № 2.— С. 38—40.
4. Исабаев Б.А., Рахматов А.Б. Особенности клинического течения и лечение больных опоясывающим лишаем // Новости дерматологии и венерологии.— 2007.— № 4.— С. 73—75.
5. Копытова Т.В., Химкина Л.Н. Лабораторная диагностика эндоинтоксикации при хронических дерматозах // Клин. лаб. диагностика.— 2000.— № 1.— С. 14—17.
6. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. Герпес-КМП в лечении герпесвирусной инфекции кожи и слизистых оболочек // Дерматол. и венерол.— 2002.— № 1.— С. 37—40.
7. Лебедюк М.Н., Запольский М.Э. Клинико-эпидемиологические особенности опоясывающего лишая. Определение эффективности препарата «Геверан» в комплексной терапии этой патологии // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1.— С. 50—54.
8. Медведева О.В. Комплексное лечение больных опоясывающим лишаем полиоксидонием и дейсапантенолом // Вестн. последипл. мед. образования.— 2001.— № 1.— С. 71—72.
9. Петрова Г.А., Павлова Л.Т. Диагностика и лечение опоясывающего лишая: методическое пособие.— Нижний Новгород, 2000.— 26 с.
10. Покровский В.И., Козева Д.К. Медицинская микробиология.— М.: Медицина, 1998.— 1184 с.
11. Проценко Т.В. Современные подходы к профилактике и лечению герпесвирусной инфекции // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3.— С. 39—40.
12. Carrasco D.A., Straten M.V., Tyring S.K. Лечение герпес-зостерной инфекции и постгерпетической невралгии // Рос. журн. кожн.-венерол. болезней.— 2006.— N 1.— С. 28—33.
13. Kimberlin D.W., Whitley R.I. Antiviral resistance: mechanism, clinical significance and future implications // J. Antimicrob. Chemother.— 1996.— Vol. 37, N 6.— P. 403—421.
14. Fyfe I.A., Keller P.M., Furman P. Thymidine kinase from herpes simplex virus phosphorylates the new antiviral compound guanine // J. Biol. Chem.— 1978.— Vol. 253, N 11.— P. 8721—8727.
15. Reardon I.E., Spector T. Herpes simplex virus type 1 DNA polymerase: mechanism of inhibition by acyclovir triphosphate // J. Biol. Chem.— 1989.— Vol. 264, N 8.— P. 7405—7411.

Б.А. Исабаев, А.Б. Рахматов

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии та венерологии
Министерства охраны здоровья Республики Узбекистан, Ташкент*

Лікування та профілактика постгерпетичної невралгії

Вивчено клінічні вияви у 137 хворих з різними формами оперізувального лишая. З метою зменшення больового синдрому та профілактики постгерпетичної невралгії в комплексній терапії використано амантадину сульфат.

Ключові слова: оперізувальний лишай, постгерпетична невралгія, лікування, профілактика.

B.A. Isabaev, A.B. Rakhmatov

*Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Dermatology and Venereology,
Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan*

Treatment and prophylaxis of postherpetic neuralgia

Investigation of clinical manifestation different forms of herpes zoster was performed in 137 patients. Amantadine sulfate was used in complex treatment with the purpose of relieving pain syndrome and preventing postherpetic neuralgia.

Key words: herpes zoster, postherpetic neuralgia, treatment, prevention.

Дані про авторів:

Исабаев Баур Аvezович,

100109, Республика Узбекистан, м. Ташкент, Алмазарський район, вул. Фаробі, 3. РСНПМЦ дерматології і венерології МОЗ РУз

Рахматов Акрам Баратович, д. мед. н., проф., зав. науково-консультативного відділу РСНПМЦ дерматології і венерології МОЗ РУз

I. A. Іваніщева

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Імунотерапевтичні аспекти мікозів стоп: стан проблеми та подальші шляхи її розв'язання

У статті описано сучасні погляди на роль імунологічних механізмів у розвитку мікозів стоп.

Сучасні підходи щодо ролі імунологічних механізмів у розвитку мікозів стоп потребують поглибленого вивчення стану місцевого імунітету та його можливого впливу на подальший клінічний перебіг захворювання. На підставі результатів показників стану місцевого імунітету можна зробити висновок про наявність чи відсутність тісного взаємозв'язку між місцевим імунітетом і окремими ланками загального імунітету. Крім того, подальше дослідження деяких імунологічних механізмів дає змогу вдосконалити підходи до терапії хворих на мікози стоп та вивчити доцільність поєднання імунотропної та місцевої терапії.

Важливою складовою терапії хворих на мікози стоп є включення імунотропних препаратів до схем комплексного лікування. Призначаючи імунотропні препарати, слід віддавати перевагу препаратам, ефективність і безпеку яких доведено з позиції доказової медицини.

Ключові слова

Мікози стоп, місцевий імунітет, загальний імунітет, імунотропні препарати.

Сучасні погляди на етіологію і патогенез мікозів стоп

Актуальність вивчення мікозів стоп зумовлена їх значним поширенням, діагностичними труднощами, поліетіологічністю, нез'ясованістю багатьох патогенетичних механізмів, поліморфізмом клінічних виявів, хронічним рецидивуючим перебігом, розвитком ускладнень і частою резистентністю до терапії [2].

Слід зазначити, що вплив грибкової інфекції на організм не обмежений лише косметичними дефектами шкіри, її придатків і неприємними суб'єктивними відчуттями. Грибкова інфекція може ініціювати виразні імунологічні та алергійні реакції. Мікози стоп у кілька разів підвищують ризик розвитку сенсibiliзаційних і бактеріальних ускладнень, гіперкератотичних і папіломатозних змін шкіри, лімфостазу [14, 50].

Домінуючу роль у патогенезі та особливостях клінічного перебігу мікозів стоп відіграють як специфічні, так і неспецифічні механізми резистентності макроорганізму. Провідною ланкою захисту вважають клітинно-опосередковані імунологічні реакції. Крім того, у відповіді макроор-

ганізму беруть участь імуноглобулінозалежні чинники та фагоцитоз гіфів грибів поліморфно-ядерними лейкоцитами. До неспецифічних факторів резистентності належать також здатність до регенерації епідермісу та швидкість росту нігтьових пластин. Імунологічні реакції, що розвиваються у відповідь на хронічний запальний процес при мікозах стоп, виступають передумовою для формування сенсibiliзації до збудників і призводять до появи елементів висипки поза межами грибкових вогнищ ураження. Ці ефлоресценції носять здебільшого поширений і поліморфний характер. Вони можуть буди представлені еритематозно-сквамозними, везикульозними, скарлатино- та уртикоподібними, псоріазіформними елементами висипки. Оскільки грибів у них немає, такі вияви ідентифікуються як токсико-алергійні ознаки мікозів стоп [13, 14]. Нерідко збудники фунгальної інфекції стоп можуть індукувати мікогенну сенсibiliзацію з формуванням нового патологічного процесу: екземи, нейродерміту, бронхіальної астми, вазомоторного риніту та призводити до вторинного імунодефіциту [24, 29]. Тому цілком обґрунтованим є застосування при мікозах стоп імунотропних

засобів. Однак розгалуженість імунологічних механізмів розвитку патологічного процесу ускладнює пошук раціонального шляху терапевтичної корекції та призводить до численних випадків недосягнення бажаної ефективності терапії [35, 44].

Імунологічні механізми розвитку мікозів стоп вивчено недостатньо. Зокрема, немає досліджень щодо визначення ролі місцевого імунітету в патогенезі грибкової інфекції, не окреслено доцільності вивчення його окремих ланок, бракує даних про їх інформативність, не встановлено взаємозв'язку між загальним і місцевим імунітетом. Відкритим лишається питання вибору засобів корекції локальних імунологічних змін.

Тому чільне місце у розвитку мікозів стоп відведено саме вивченню імунологічних механізмів [8]. Адже ця патологія супроводжується запальною реакцією за участю імунокомпетентних клітин. При маніфестній інфекції у таких пацієнтів розвивається гіперчутливість негайного типу (з домінуванням Т-хелперів) без гіперчутливості сповільненого типу та послаблення лімфоцитарної відповіді на дерматофітні антигени (зі збереженими реакціями на неспецифічні мітогени та інші антигени). Вважається, що мананові компоненти клітинної стінки збудників мають імуномодулювальні властивості та пригнічують функціональну активність лімфоцитів. *Trichophyton rubrum* відрізняється меншою, ніж у *Trichophyton mentagrophytes*, агресивністю стосовно кератину та рогового шару епідермісу, але він значно частіше викликає мікоз стоп. Це пояснюється меншою імуногенністю *T. rubrum*, завдяки якій грибок виживає як на поверхні шкіри, так і інтраепітеліально [10].

Однак слід визнати, що дослідження, присвячені вивченню стану імунної системи у хворих на мікози стоп, носять розрізнений характер, а результати бувають доволі суперечливими. Так, дані про зменшення вмісту CD8⁺-лімфоцитів у пацієнтів з інтертригінозною та дисгідротичною формами інфекції [16] чергуються з твердженням про зростання рівня цих клітин [30].

Встановлено, що збільшення тривалості захворювання призводить до сенсibiliзації лімфоцитів до антигенів *T. rubrum* і пригнічення рецепторної здатності моноцитів та нейтрофілів до С5-компонента комплементу. Але водночас у пацієнтів реєструється інтенсифікація киснево-залежних механізмів бактерицидності цих клітин [16].

При мікозах стоп реєструється пригнічення кількості CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, хелперно-супресорного співвідношення, що поєднується зі зростанням вмісту CD16⁺ і CD95⁺-клітин [30].

Дослідження цитокинового спектра виявили в таких пацієнтів зменшення рівнів інтерлейкіну (IL) 2 і фактора некрозу пухлин α (TNF- α) при збільшенні IL-4 [35, 44].

Однак слід зауважити, що дані, отримані під час вивчення імунологічних механізмів розвитку мікозів стоп, нерідко мають певні недоліки. Зокрема, не враховується, що кожна з таких субпопуляцій Т-лімфоцитів, як CD4⁺ і CD8⁺, складається з клонів із хелперною, супресорною та цитотоксичною активністю. Водночас на основі визначення кількісного співвідношення між CD4⁺ і CD8⁺-лімфоцитами обчислюється регуляторний індекс, що використовується як критерій оцінки імунологічних змін. Однак залишається нез'ясованим рівень регуляції, який він відображає [1].

Встановлено, що імунологічні зміни при дерматофітній інфекції стоп носять переважно місцевий характер [10]. Це цілком узгоджується з концепцією домінуючого значення рівнів sIgA та М, ІgА як критеріїв оцінки стану імунологічних механізмів розвитку інфекційної та запально-алергійної патології епітелію [18].

sIgA представлений димером, що складається з двох молекул ІgА, j-ланцога, який їх з'єднує, та поліпептиду (секреторного компонента). Останній закриває Fc-кінцеві ділянки димера, що різко підвищує резистентність sIgA до несприятливих чинників. Доволі цікавими є синтез і функціонування sIgA. Секреторний компонент утворюється в епітеліальних клітинах і виходить на їх поверхню, де заявляє про свою присутність як рецептора. ІgА, виходячи з кровообігу через капілярні петлі та проникаючи крізь епітеліальний шар, з'єднується із секреторним компонентом. Утворений sIgA залишається на поверхні епітеліальної клітини і виконує свою основну ефекторну функцію, що полягає в агрегації мікроорганізмів та подальшій їх сорбції з одночасним пригніченням розмноження. У процесі відшарування епітелію ці агрегати мікроорганізмів видаляються. Водночас до власної мікрофлори зберігається толерантність, вона розмножується, оскільки антигена до неї не утворюються [15].

Важливою особливістю sIgA визнається його здатність зв'язувати антигенні детермінанти, не фіксуючи компонент. Тобто елімінація патологічного матеріалу відбувається без явищ тканинної альтерації, що стає наслідком дії протеолітичних ферментів, які входять до складу комплементу. Крім того, одночасно з прямим розпізнаванням антигенних детермінантів sIgA може взаємодіяти і з клітинами, що експресують рецептор до Fc-фрагмента зазначеного ІgА. Цей чинник має неабияке значення для трансцелюлярного тран-

спорту IgA та регуляції імунної відповіді. За допомогою цього механізму sIgA здатні посилювати активність фагоцитуючих клітин, контролювати антитілозалежну цитотоксичність епітеліальних лімфоцитів, впливати на рівень цитолітичного потенціалу Cd8⁺-елементів [18].

Доведено, що підвищення рівнів колонізації мікроорганізмів і їх ензимної активності може викликати розщеплення структури sIgA на окремі фрагменти, які не здатні викликати аглютинацію інфекційних агентів [19]. Висловлюється припущення, що це MIgA. Адже при загостренні хронічних запальних процесів у секретах значно зростає вміст MIgA за зменшення рівня sIgA. Зазначається, що антимікробна активність секреторної форми у кілька десятків разів перевищує ефективність мономерної [49].

Серед інших складових, що формують місцевий імунітет і створюють уявлення про його стан, привертають увагу IL-1β, IL-10, TNF-α і циркулюючі імунні комплекси (ЦІК). Це пояснюється їх широким спектром дії. Так, IL-1β безпосередньо бере участь у презентації антигену в епідермісі. Також він стимулює Т-хелпери до продукції ними IL-2 та, відповідно, Т-клітинної проліферації. Більшість імунотропних засобів реалізують свій вплив через нього. Характерними властивостями IL-1β виступають проліферація В-лімфоцитів, посилення макрофагального фагоцитозу, хемотаксису, цитотоксичності, індукція вивільнення гістаміну з базофілів і тучних клітин [48].

IL-10 є одним з найважливіших регуляторних цитокінів, що визначають спрямованість алергійної відповіді, яка нерідко розвивається при мікозах стоп. Під його впливом пригнічується клітинна ланка імунітету, що регулюється Th1-клітинами і стимулюється гуморальна Th2-відповідь. Тому IL-10 визначається плейотропним цитокіном, що має як імуносупресивні, так і імуностимулювальні ефекти на різні типи клітин. Він продукується CD4⁺ Т-клітинними клонами, головним чином Th2-підтипом. Мають здатність продукувати IL-10 також цитостатичні Т-клітини, активовані моноцити та тканинні базофіли. Протизапальні ефекти IL-10 проявляються пригніченням функціональних можливостей Th1-клітин, натуральних кілерів, моноцитів, супресією продукції багатьох прозапальних цитокінів. Він також посилює проліферацію та диференціювання В-лімфоцитів [51].

TNF-α визнається цитокіном з виразною прозапальною активністю, що безпосередньо бере участь у розвитку хронічних захворювань, до яких належать і мікози стоп [38]. Вміст TNF-α може використовуватися для прогнозування перебігу інфекційних процесів і терапевтичного моніторин-

гу імунопатологічних станів [11]. З огляду на значну активність циркулюючий TNF-α блокований багаторазовим надлишком розчинних форм рецепторів, що, зв'язуючи його, стабілізують біоактивну форму факіора та захищають від дії протеаз і автодеградації. Цей цитокін виробляють головним чином моноцити та макрофаги [36].

Окрім зв'язування з рецепторами, TNF-α володіє прямою цитотоксичною дією на окремі мікроорганізми. Цей феномен зщеплення зі структурними компонентами їх оболонок опосередковується доволі специфічним, цілком незалежним від рецепторзв'язувальної ділянки лектинподібним сайтом молекули цитокіну. Літична дія TNF-α на культури мікроорганізмів не блокується розчинними формами його рецепторів, але пригнічується пептидами інфекційних агентів, що мають діацетилхітобіозу.

І навпаки, цитотоксичність TNF-α щодо клітин фібросаркоми не залежить від вуглеводного компонента мікроорганізмів, але підпадає під повне рецепторне пригнічення. Іншою рисою, що зближує цитокін з окремими токсинами, є здатність вбудовуватися і проникати через клітинні мембрани інфекційних агентів при певних значеннях рН. Так, доведено пряму літичну дію на ліпосоми в цих умовах саме TNF-α, а не INF-γ. Але слід зазначити, що пошкодження органел виявляється лише при високих концентраціях цитокіну. Його фізіологічний рівень викликає стабілізацію мембран за рахунок проникнення у ліпідний бішар [37].

Загально визнано, що необхідною складовою оцінки стану В-системи імунітету виступає визначення рівнів базових класів Ig: М і G. Регулювальний (як пригнічувальний, так і стимулювальний) вплив на клітинну та гуморальну ланки природної резистентності притаманний ЦІК. Вважається, що їх тривала циркуляція та фіксація у тканинах може призводити до органної патології [6].

Нез'ясованим залишається діагностичне та прогностичне значення ЦІК. Вони беруть активну участь у всіх механізмах клітинного і гуморального імунного пошкодження, а їх якісний склад суттєво впливає на вияви патологічного процесу. Агресивні властивості ЦІК визначаються сукупністю фізико-хімічних параметрів, насамперед розмірами, складовими, концентрацією, здатністю фіксувати комплемент і швидкість елімінації з організму. Високомолекулярні ЦІК швидко виводяться та порівняно малопатогенні. Низькомолекулярні ЦІК повільно ерадикуються, можуть відкладатися субендотеліально та нездатні активувати систему комплементу. ЦІК середнього розміру мають значний комплемент-

зв'язувальний потенціал і є найбільш патогенними. Склад Ig впливає на їх розміри, патофізіологічні та імунологічні властивості, кліренс [20].

Отже, наведені дані свідчать про розгалуженість імунологічних механізмів розвитку мікозів стоп. Але відсутні дослідження щодо ролі місцевого імунітету у їх патогенезі. Поза увагою залишається вивчення сироваткових IL-1 β , IL-10, TNF- α , Ig і ЦІК. Невизначеним залишається взаємозв'язок між ними та складовими місцевого імунітету. Не проаналізовано залежності імунологічних змін від клінічного перебігу патологічного процесу. Це створює певні труднощі під час вибору терапевтичної тактики.

Системна та місцева терапія різних клінічних форм мікозів стоп

Поліетіологічність, розгалуженість механізмів розвитку, поліморфізм клінічних виявів, хронічно-рецидивний перебіг перешкоджають розробленню уніфікованих підходів до лікування хворих на мікози стоп.

Системні протигрибкові препарати високоєфективні, проте мають низку протипоказань до застосування: печінкова та ниркова недостатність, захворювання крові, онкологічна патологія, метаболічні хвороби, судинні розлади кінцівок. Але навіть за умови відсутності супутньої соматичної патології їх прийом нерідко призводить до розвитку таких побічних ефектів як реактивні гепатити, порушення травлення, алергійні реакції, гіпокаліємія, набряки [9, 25]. Тому особлива увага приділяється імунотропній терапії та зовнішньому лікуванню [7, 12, 42, 45]. Є поодинокі повідомлення [28, 31] про досить успішне застосування аміксину, тіотриазоліну, екстракту алое, ФіБС, циклоферону, протефлазиду. Крім того, не досліджено їхнього впливу на місцевий імунітет. Перспективним є застосування «Рибомунілу». Цей препарат поєднує властивості пероральної вакцини та неспецифічного імуномодулятора. До складу «Рибомунілу» входять мікробні рибосомальні фракції. Під дією препарату активуються як чинники неспецифічної резистентності, так і специфічний протиінфекційний імунітет, зокрема синтез секреторних Ig. Стимуляція за допомогою «Рибомунілу», насамперед механізмів локального захисту, запобігає розвитку пролонгованого та рецидивуючого перебігу патологічного процесу. Препарат активує дендритні клітини та регулює продукцію цитокінів. Стимулюючи натуральні кілери, він індукує продукцію інтерферону [39, 40, 41, 52]. Однак дані стосовно застосування «Рибомунілу» в дерматологічній практиці носять епізодичний характер. Зокрема, описано високу ефективність

препарату у дітей із хронічною стрептодермією. Наголошується, що препарат має добру переносність. Побічні ефекти спостерігаються лише в поодиноких випадках у вигляді короткочасного підвищення температури тіла та нудоти, що носять транзиторний характер і не потребують змін або доповнень до терапії. «Рибомуніл» має мінімальну небажану дію, схожу з плацебо.

Невід'ємною складовою терапії хворих на мікози стоп є місцеве лікування, що можна застосовувати як монотерапію, наприклад, при грибовій інфекції без ураження нігтьових пластин, або поєднувати з системними антимікотиками при оніхомікозах. Топічні засоби рідко супроводжуються розвитком побічних ефектів, не мають обмежень, пов'язаних із супутньою соматичною патологією, віком пацієнтів, можливим розвитком реакції взаємодії при одночасному прийомі інших лікарських препаратів [3].

Критеріями вибору оптимального протигрибкового засобу зовнішньої дії є: широкий спектр антимікотичної, бажано фунгіцидної, активності діючої речовини, наявність додаткових антибактеріального та протизапального ефектів і кількох лікарських форм, відсутність формування стійких штамів мікроорганізмів та імуносупресивних властивостей, безпечність (низька вірогідність виникнення загальних і місцевих побічних реакцій), мінімальна кратність застосування та відносно короткий термін використання [21, 53].

Діючі субстанції топічних препаратів належать до різних хімічних класів і поколінь, випускаються під різними комерційними назвами. Відрізняються протигрибкові місцеві засоби й за кратністю застосування. Більшість азолів (міконазол, клотримазол, кетоконазол) потрібно використовувати кілька разів на добу, а тривалість терапії має становити 3–4 тижні, що створює додаткові незручності пацієнтам, оскільки порушується графік призначень та знижується ефективність лікування [4, 26]. Аліламіни також не завжди володіють бажаною терапевтичною активністю [23, 34, 47]. Тому основна увага приділяється розширенню діапазону засобів місцевого лікування. І в цьому аспекті привабливими виглядають похідні карбамінової кислоти.

Карбомати за типом і спектром дії подібні до аліламінів. Вони порушують біосинтез стеролів, особливо ергостеролу, внаслідок пригнічення активності сквален-2,3-ексцидази, що призводить до фунгіцидного і фунгістатичного ефектів. З препарату цього ряду перспективним є застосування теобон-дитіомікоциду [22, 27]. Цей антимікотик містить 99,5 % діючої речовини — N-(1,1-диоксотіолан-3-іл)дитіокарбонату калію. Випускається у вигляді 5 % мазі в тубах по 15 г та

порошку у флаконах по 3 г для приготування 3 % розчину для зовнішнього застосування.

Препарат успішно пройшов доклінічні дослідження за загально визначеними стандартами [32]. Так, встановлено, що місцеве нанесення теобондитіомікоциду на шкіру білим щурам, морським свинкам і кролям у вигляді 30 % розчину та 5 % мазі не має токсичного ефекту. Доведено, що препарат не має місцевих подразливих, алергізуючих, канцерогенних, мутагенних, тератогенних, ембріотоксичних, гонадотоксичних властивостей.

Дослідження кумулятивності, проведене шляхом внутрішньо-шлункового введення та нашкірного застосування теобондитіомікоциду щурам, не виявило ознак інтоксикації. Також не змінювалися значення інтегральних показників стану організму (склад периферичної крові, активності АЛТ і АСТ, лужної фосфатази, холінестерази, вміст загального білка холестерину в сироватці крові, білка в сечі, хлоридів та інших параметрів). Експериментальні дослідження не виявили негативного впливу препарату на імунітетні органи та клітини. Алергенних властивостей теобондитіомікоциду не підтвердили імунітологічні тести після внутрішньо- та нашкірної сенсibiliзації. Доведено, що в терапевтичних дозах препарат не впливає на серцево-судинну, дихальну та нервову системи. Патоморфологічні дослідження не виявили порушень функцій внутрішніх органів.

Теобондитіомікоцид володіє широким спектром як антифунгальної, так і антибактеріальної дії. Зокрема, до нього чутливі: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* (Var. *interdigitale*), *M. canis*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. faecalis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio parahaemolyticus*.

Клінічні дослідження продемонстрували більшу ефективність теобондитіомікоциду порівняно з референтними препаратами. Критеріями слугували чотири ступені оцінки: перший — повне клінічне та мікологічне одужання; другий — мікологічне одужання (немає міцелію грибів у полі зору під час мікроскопії або негативні результати культурального дослідження) за умови деяких залишкових клінічних симптомів або ознак; третій — поліпшення (зменшення кількості міцелію грибів у полі зору під час мікроскопії за умови незначного клінічного поліпшення стану); четвертий — немає ефекту [17].

Призначали теобондитіомікоцид у вигляді примочок із 3 % водним розчином, приготованим

extempore, або 5 % мазі. Встановлено, що ефективність його застосування в середньому на 18–20 % вища порівняно з тербінафіном при «добрій» або «дуже добрій» переносності [33].

Теобондитіомікоцид також добре переносять пацієнти [17]. Лише 2 із 50 хворих скаржилися на незначний свербіж і відчуття стягування шкіри, що розцінювалося як ознаки гіперчутливості. Цей антимікотик як у вигляді 3 % водного розчину, так і 5 % мазі переважає протигрибкові властивості клотримазолу та комбінації мазипредон + міконазол, про що свідчить вірогідна різниця в оцінках ефективності. Крім того, теобондитіомікоцид виявляє найбільшу активність саме при мікозах стоп, зумовлених *T. rubrum* і *T. mentagrophytes* (Var. *interdigitale*), зокрема ускладнених бактеріальною суперінфекцією. Також встановлено, що використання препарату порівняно з призначенням клотримазолу мазипредону + міконазол скорочує в середньому більше ніж на 25 % (з 17 до 12–13 діб) тривалість лікування за досягнення суттєвого клінічного ефекту на 5–6-ту добу терапії [17].

Потрібно зазначити, що запропоновані на сьогодні численні методи і засоби для лікування мікозів стоп часто є недостатньо ефективними, що потребує розроблення нових і вдосконалених підходів до терапії.

Перспективні шляхи дослідження імунітологічних механізмів розвитку мікозів стоп

Аналіз наведеного вище огляду спеціальної літератури свідчить, що у більшості наукових досліджень останнього десятиліття з проблем мікозів стоп, зокрема і в Україні, не окреслено доцільності вивчення ролі місцевого імунітету в патогенезі грибової інфекції, немає даних про його інформативність.

У зв'язку з цим потребують подальшого дослідження деякі імунітологічні механізми розвитку мікозів стоп. Доцільним є вивчення стану місцевого імунітету, його впливу на подальший клінічний перебіг захворювання. Крім того, потребує поглибленого вивчення взаємозв'язок між місцевим імунітетом і окремими ланками загального імунітету. Не розкрито доцільності поєднаного застосування імунотропної та місцевої терапії.

Результати цих досліджень сприятимуть розробленню удосконалених комплексних методів лікування хворих на мікози стоп з індивідуалізованим урахуванням стану місцевого та загального імунітетів і клінічних форм дерматозу.

Список літератури

- Бережная Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса // Иммунология.— 2006.— Т. 27, № 1.— С. 18—23.
- Битиева Ф.Э. Опыт лечения тербинафином стоп и онихомикозов // Матер. науч.-практ. конф. «Кроки до розробки стандартів діагностики та лікування захворювань шкіри та ППСШ».— К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2012.— С. 22—23.
- Болотная Л.А. Роль тербинафина в терапии грибковых поражений кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 4 (47).— С. 108—115.
- Болотная Л.А., Шмелева Е.С. Оптимизация местной терапии при дерматофития // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 87—92.
- Гаевська М.Ю. R-білки та циркулюючі імунні комплекси у хворих на псоріаз: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук спец.: 14.01.20 — шкірні та венеричні хвороби.— К., 2001.— 20 с.
- Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: Астропринт, 1999.— 603 с.
- Дюдю А.Д., Салій О.А., Поліон Н.Н. Сучасні аспекти лікування хворих на онихомікоз // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2012.— № 1—4.— С. 201—205.
- Дюдю А.Д., Поліон Н.Н., Лозенко О.В. Современные аспекты в лечении больных онихомикозом // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2008.— № 3—4 (11).— С. 206—210.
- Іванина О.В. Мікози ступень: роль лікування супутніх хвороб у видужуванні // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 3 (30).— С. 87—89.
- Караулов А.В., Земсков В.М., Земсков А.М. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие— М.: МИА, 2002 — 651 с.
- Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // Иммунология.— 1995.— № 3.— С. 30—44.
- Королева Ж.В. Этиология, клиника и оптимизация терапии при микозе стоп // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 2 (49).— С. 171—175.
- Короленко В.В. Сучасний стан проблеми мікозів та застосування сертаконазолу в їх лікуванні // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 109—115.
- Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. Перспективы применения новых азолов в лечении микозов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 4 (35).— С. 65—68.
- Лебедев К.А., Понякина И.Д. Имунная недостаточность (выявление и лечение).— М.: Медицинская книга, 2003.— 443 с.
- Марван Ікін Нажи Марака. Оптимізація комплексного лікування хворих на мікози стоп з урахуванням дисбалансу систем імунітету, гемостазу та неспецифічної резистентності: автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби».— Харків, 2006.— 19 с.
- Медведь О.В., Коляденко В.Г., Шкарапута Л.М. Антимікотичні властивості похідної карбамінової кислоти // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 83—86.
- Мельников О.Ф., Заболотний Д.И. Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах.— К., 2003.— 28 с.
- Мельников О.Ф., Шматко В.И., Кищук В.В. Дефицит секретного иммуноглобулина А как компонент общей иммунологической недостаточности // Иммунология та аллергология.— 2002.— № 1.— С. 16—19.
- Милевская С.Г., Потапова Г.В. Характеристика иммунных комплексов у больных псоріазом // Вестник дерматол. и венерол.— 1998.— № 5.— С. 35—37.
- Михийлець Н.В., Святненко Т.В. Рациональные подходы к выбору местного антимікотического средства // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 1 (36).— С. 70—75.
- Носонова А.В. Комплексная дифференцированная терапия больных инфекциями крупных складок кожи с применением этиотропных препаратов и иммуномодуляторов // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2012.— № 1—4.— С. 297—302.
- Позднякова О.Н. Клиническая и микологическая эффективность препарата «Ламизил Уно» в наружной терапии микозов стоп // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 1 (36).— С. 76—79.
- Притуло О.А., Прохоров Д.В. Лечение поверхностных микозов гладкой кожи кремом «Экзодерил» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 2 (37).— С. 77—79.
- Резніченко Н.Ю., Резніченко Ю.Г. Мікотичні ураження шкіри: новітні можливості зовнішнього лікування // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2011.— № 1—4.— С. 160—166.
- Сергеев Ю.В. Микозы кожи и слизистых оболочек. Клиническая микология.— 2007.— Т. 3, № 1.— С. 105—106.
- Степанов А.В. Доклинические испытания лекарственных средств: методические рекомендации.— К.: Авиценна, 2002.— 568 с.
- Ткач В.С., Ткач І.Я., Ставрова Л.П. Дослід клінічного застосування Ітракону при онихомікозі // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2008.— № 1—2 (11).— С. 365—367.
- Федотов В.П., Дюдю А.Д., Горбунцов В.В. Особенности терапии осложненных форм онихомикозов у больных с ВИЧ-инфекцией и другой сопутствующей патологией // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 2 (37).— С. 71—76.
- Федотов В.П., Дюдю А.Д. Терапия осложненных форм онихомикозов у больных с сопутствующей патологией // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2010.— № 1—2.— С. 34—40.
- Федотов В.П., Горбунцов В.В., Макачук А.А. Новое понимание патогенеза и терапии ряда дерматозов, осложненных грибковой инфекцией. Отечественный антимікотический препарат «Спорагал» как альтернативное средство в комплексной терапии // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 3 (46).— С. 102—107.
- Федотов В.П., Горбунцов В.В. Новое понимание и подходы к диагностике и терапии микозов, как осложняющего фактора при ряде дерматозов. Отечественный препарат итраконазола как альтернативный антимікотик комплексной терапии // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2012.— № 1—4.— С. 221—229.
- Федотов В.П., Носонова А.В. Отечественный антимікотик дитиомикоцид в наружной терапии дерматомикозов // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2012.— № 1—4.— С. 269—272.
- Халдин А.А., Илюмова И.М. Клинико-этиологическая эффективность 1 % спрея Ламизил при лечении грибковых поражений крупных складок кожи // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.— 2007.— № 1.— С. 56—61.
- Шамсиева Г.И., Ибрагимов Ш.И., Халидова Х.Р. Состояние цитокинового статуса у больных онихомикозом различных форм // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 4 (39).— С. 67—70.
- Aderka D., Engelmann H. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors // J. Exp. Med.— 2002.— Vol. 185, N 2.— P. 323—329.
- Amiri P., Locksley R.M., Parslow T.G. Tumor necrosis factor alpha restores granulomas and induces parasite egg-laying inschistosome — infected SCID mice // Nature-2002.— Vol. 366, N 3.— P. 604—607.
- Barbara J.A.J., Lopez A.F. Tumor-necrosis factor-alpha (TNF-alpha): The good, the bad and potentially very effective // Immunol. Cell. Biol.— 2006.— Vol. 84, N 1.— P. 434—443.
- Bellanti J.A., Olivery D., Seranno E. Ribosomal immunostimulation. Evaluating its clinical relevance in prevention of upper and lower respiratory tract infection in children and adults // Bio. Drags.— 2003.— Vol. 17, N 2.— P. 355—367.
- Bystron J., Hermanova Z. Effect of ribosomal immunotherapy on the clinical condition and plasma levels of cytokines: IL-4, IL-5, IL-12, IFN and total Ig E in patients with seasonal

- allergy during the pollen season // Clin. Drug. Invest.— 2004.— Vol. 24, N 3.— P. 761–764.
41. Chalifour A., Jeannin P. Direct bacterial protein PAMPs recognition by human NK cells involves TLRs and triggers alpha-defensin production // Blood-2004.— Vol. 104, N 1.— P. 1778–1783.
 42. Chauvin M.F., Kienzler J.L. Novel, single-dose, topical treatment of tinea pedis using terbinafin: results of a dose-finding clinical trial // Mycoses.— 2008.— Vol. 51.— N 1.— P. 1–6.
 43. Dictar M.O., Maiolo E. Mycosis in the transplanted patients // Med. Mycol.— 2010.— Vol. 48, N 1.— P. 251–258.
 44. Dictar M.O., Alexandr C., Maiolo E. Mycoses in the transplanted patient // Med. Mycol.— 2010.— Vol. 38, N 1.— P. 251–258.
 45. Kozting H.Chr., Kieneke P., Nelles S. Сравнимые эффективность и безопасность различных топических препаратов тербинафина в лечении грибковых заболеваний стоп, независимо от режима терапии. Результаты метаанализа // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— N 1 (48)— С. 151–156.
 46. Nelson J.D. Tinea Pedis // Ped. Infect. Dis. J. Newsletter.— 2010.— Vol. 29, N 2.— P. 89–95.
 47. Nolting S., Brautigam M. The Clinical meaning of terbinafine's antimicrobial activity // Brit. J. Dermatol.— 2012.— Vol. 146, N 3.— P. 56–60.
 48. Paul W.E., Seder R.A. Lymphocyte response and cytokines // Cell.— 2004.— Vol. 86, N 3.— P. 241–251.
 49. Renegar K., Jackson G., Metecy J. In vitro comparison of the biologic activities of monoclonal monomeric IGA, polymeric IgA, and secretory IgA // J. Immunol.— 1998.— N 1.— Vol. 160, N 3.— P. 1219–1223.
 50. Roberts D.T. Onychomycosis: current treatment and future challenges // Brit. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 153, N 2.— P. 11–14.
 51. Romagnani S. Th1 and Th2 in human diseases // Clin. Immunol. Immunopathol.— 2006.— Vol. 90, N 1.— P. 225–235.
 52. Spiser R., Bartunkova J. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators // Vaccine.— 2004.— Vol. 22, N 1.— P. 2761–2768.
 53. Watanabe S., Takahashi H., Nishirawa T. A comparative clinical study between 2 weeks, of luliconazole 1 % cream treatment and 4 weeks of bifonazole 1 % cream treatment for tinea pedis // Mycoses.— 2006.— Vol. 49, N 3.— P. 236–241.

И.А. Иванищева

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

Иммунотерапевтические аспекты микозов ступней: состояние проблемы и последующие пути ее решения

В статье описаны современные взгляды на роль иммунологических механизмов в развитии микозов ступней.

Современные подходы о роли иммунологических механизмов в развитии микозов ступней нуждаются в более углубленном изучении состояния местного иммунитета и его возможного влияния на последующее клиническое течение заболевания. На основании результатов показателей состояния местного иммунитета можно сделать вывод о наличии или отсутствии тесной взаимосвязи между местным иммунитетом и отдельными звеньями общего иммунитета. Кроме того, дальнейшее исследование некоторых иммунологических механизмов дает возможность усовершенствовать подходы к терапии больных на микозы ступней и изучить целесообразность совместного применения иммуностропной и местной терапии.

Важной составляющей терапии больных на микозы ступней является включение иммуностропных препаратов в схемы комплексного лечения. При назначении иммуностропных препаратов следует отдавать предпочтение препаратам, эффективность и безопасность которых доказана с позиции доказательной медицины.

Ключевые слова: микозы стоп, местный иммунитет, общий иммунитет, иммуностропные препараты.

I.A. Ivanischeva

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Immunotherapeutic aspects of tinea pedis: the status of problem and possible decisions

The article describes the current views on the role of immunological mechanisms in the development of tinea pedis.

Current views on the role of immunological mechanisms in the development of tinea pedis need a more in-depth study of the condition of the local immunity and its possible influence on the subsequent clinical course of the disease. On the basis of indicators of local immunity, we can infer the presence or absence of a close relationship between the local immunity and individual links of the general immunity. In addition, further investigation of some immunological mechanisms makes it possible to develop new and improved approaches to the treatment of patients with tinea pedis and study the feasibility of combined application of immunotropic and local therapy.

An important component of therapy of tinea pedis is immunotropic medicines. While administering immunotropic drugs preference should be given to drugs whose efficacy and safety has been proven by evidence-based medicine.

Key words: tinea pedis, local immunity, general immunity, immunotropic drugs.

Дані про автора:

Иванищева Ірина Анатоліївна, лікар-дерматовенеролог, ст. лаборант кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. E-mail: Xomvionervin@i.ua

О.Г. Міхеєв

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Оптимальна терапія оперізувального герпесу та його ускладнень в імунокомпетентних пацієнтів

Мета роботи — аналіз та оцінка доказів (I рівень доказовості) щодо лікування імунокомпетентних (з нормальним імунітетом) хворих на оперізувальний герпес з урахуванням короткострокових та довгострокових ефектів терапії (запобігання і тривалість постгерпетичної невралгії).

Матеріали та методи. Докази ефективності лікування оперізувального герпесу та ефективності запобігання постгерпетичній невралгії аналізували шляхом пошуку (1990–2013 роки) у Кокранівському реєстрі контрольованих випробувань за ключовим словом *herpes zoster* та у ресурсі MEDLINE за термінами каталогу і тезаурусу медичної тематики *herpes zoster* та *therapy* стосовно публікацій результатів рандомізованих контрольованих клінічних випробувань, метааналізів та оглядів літератури.

Результати та обговорення. Протівірусні препарати можуть певним чином впливати на ступінь тяжкості гострого болю і тривалість шкірних виявів при оперізувальному герпесі. Кортикостероїди здатні полегшувати гострий біль. На сьогодні немає переконливих доказів того, що протівірусні лікарські засоби знижують ризик постгерпетичної невралгії. Водночас деякі дослідження показали, що фамцикловір і валацикловір скорочують тривалість постгерпетичної невралгії. Ефективність амітриптиліну, топічних засобів та черезшкірних утручань у запобіганні постгерпетичній невралгії на сьогодні не доведено.

Висновки. Системні протівірусні препарати слід призначати літнім пацієнтам з оперізувальним герпесом, які мають високий ризик розвитку постгерпетичної невралгії.

Ключові слова

Оперізувальний герпес, лікування, постгерпетична невралгія, ацикловір, валацикловір, фамцикловір, рандомізовані клінічні випробування, доказова медицина.

Оперізувальний герпес (оперізувальний лишай (ОГ)) — гостре інфекційне захворювання шкіри та слизових оболонок, що спричинюється вірусом вітряної віспи — оперізувального герпесу, характеризується утворенням односторонніх везикулозних згрупованих вогнищ у межах одного або двох суміжних дерматомів та супроводжується невралгічним болем. Гострий епізод оперізувального герпесу становить собою вторинну маніфестацію інфекції, спричиненої *Varicella zoster*. Після первинної атаки вірусу вітряної віспи (що виявляється симптомами вітряної віспи) вірус асимптомно зберігається у клітинах заднього корінця нервового вузла до моменту реактивації під впливом певних факторів (переохолодження, стреси, онкологічні захворювання, імунна некомпетентність тощо) [2]. Захворюваність на оперізувальний герпес становить від

2,2 до 3,4 випадків на 1000 населення щороку [8, 24, 27]. Понад дві третини випадків оперізувального герпесу реєструють у пацієнтів віком 60 років і старших [1, 9, 24]. Зазвичай протягом життя буває лише один епізод оперізувального герпесу. Проте хвороба має схильність до рецидивів у пацієнтів з недостатністю імунної системи, наприклад, при ВІЛ-інфекції.

Найбільш проблемним ускладненням оперізувального герпесу є постгерпетична невралгія — персистуючий больовий синдром, який може зберігатися роками після повного дерматологічного одужання [20]. Термін «постгерпетична невралгія» (ПГН) стосується болю, що зберігається тривалий час після завершення гострого процесу [3]. Слід зауважити, що є кілька поглядів щодо визначення терміна постгерпетичної невралгії. Цікаво, що визначення цього терміна

залежить від того, коли та яким спеціалістом був уперше обстежений пацієнт. Ті спеціалісти, які бачать пацієнта невдовзі після появи перших ознак інфекції (лікарі загальної практики, дерматологи, інфекціоністи) і коли біль найбільше виражений, вважають ПГН болем, який не минає після зникнення висипки та/або триває довше ніж 30 днів від моменту загоєння [9, 27]. Спеціалісти, які вперше бачать пацієнта через певний час після закінчення гострого періоду інфекції (зокрема невропатологи), постгерпетичною невралгією вважають біль, який персистує 3 місяці і довше після завершення інкрустації (відпадання останньої кірочки) [1, 4]. Таким чином, дані літератури щодо частоти постгерпетичної невралгії великою мірою залежать від того, що розуміє під цим терміном спеціаліст.

Слід зауважити, що певні об'єктивні дані можуть слугувати підґрунтям для точнішого визначення терміну постгерпетичної невралгії. Отже, патофізіологічні механізми гострого болю та ПГН можуть відрізнятися. За допомогою опитувальника McGill Pain Questionnaire було з'ясовано, що характер болю гострої фази та ПГН різний. Наприклад, гострий та стріляючий біль більше притаманний гострій фазі, а при ПГН хворі відчувають пекучий біль [10]. До того ж в автоптатах сенсорних гангліїв (відповідно до боку ураження) хворих, які страждали від ПГН, виявлено ознаки атрофії, чого не спостерігалось в автоптатах сенсорних гангліїв пацієнтів, які перенесли оперізувальний герпес, але не мали ПГН [23].

Велике проспективне дослідження [17] виявило чотири незалежних фактори, що є провісниками розвитку ПГН: літній вік, тяжкий гострий біль під час дерматологічного епізоду ОГ, велика кількість елементів висипу і швидкість звернення пацієнта по медичну допомогу (чим швидше пацієнт був змушений звернутися до лікаря, тим вища вірогідність розвитку ПГН). Хоча в більшості випадків ПГН зникає через кілька місяців, вона також може перейти у тривалий стійкий больовий синдром.

Кілька нещодавно завершених подвійних сліпих плацебоконтрольованих досліджень продемонстрували, що вакцинація імунокомпетентних осіб віком 60 років і старших живою ослабленою вакциною проти вірусу *Varicella zoster* суттєво знижує захворюваність на оперізувальний герпес і постгерпетичну невралгію [11].

Мета роботи — огляд та оцінка існуючих доказів (рівень доказовості I, таблиця) щодо лікування імунокомпетентних (з нормальним імунітетом) хворих на оперізувальний герпес із зосередженням уваги на ефектах як короткострокових

(зменшення тривалості клінічного епізоду, інтенсивності гострого болю, швидкості інкрустації), так і довгострокових (запобігання розвитку ПГН).

Матеріали та методи

Станом на грудень—червень 2013 року проведено пошук (1986—2013 роки) у:

1. Кокранівському реєстрі контрольованих випробувань (Cochrane Controlled Trial Register) за ключовим словом *herpes zoster*;
2. Ресурсі MEDLINE за термінами каталогу і тезаурусу медичної тематики *herpes zoster* та *therapy*.

стосовно:

- публікацій результатів рандомізованих клінічних випробувань;
- метааналізів;
- оглядів літератури.

Для аналізу було обрано лише публікації англійською мовою без урахування будь-яких досліджень із залученням пацієнтів з порушеним імунітетом. Крім того, ми оцінювали пропонувані методи лікування, які є можливими в амбулаторних умовах. Без обмеження мови публікацій у MEDLINE знайдено 301 публікацію, з яких 36 не були написані англійською мовою та не мали резюме англійською мовою. У 100 % випадків це огляди літератури. На основі аналізу назв таких публікацій з високою впевненістю можна говорити, що вони не містили інформації щодо закінчених уособлених контрольованих клінічних випробувань.

Результати та обговорення

Ефект лікування в короткостроковій перспективі

Лікарські засоби прямої противірусної дії (противірусні препарати)

Більшість із плацебоконтрольованих рандомізованих клінічних випробувань противірусної терапії узагальнено в метааналізах [14, 15]. Додатковий аналіз 4 випробувань [13, 16, 26] за участю 692 суб'єктів показав, що ацикловір (800 мг 5 разів на добу протягом 7—10 днів) не мав статистично значимого ефекту стосовно полегшення гострого болю через 1 міс після завершення дерматологічного епізоду ОГ (сумарне відношення шансів 0,83, 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,58 до 1,21). Оскільки в цих дослідженнях використано нерівнозначні методи оцінювання, вплив ацикловіру на тривалість гострого болю неможливо було встановити. Аналіз окремих досліджень виявив, що ефект ацикловіру на тривалість гострого болю дійсно досягав статистичної значущості: знеболення було позначено кількома днями раніше. Результати іншого пла-

цебоконтрольованого рандомізованого клінічного дослідження ацикловіру, опубліковані після цього метааналізу, також не продемонстрували статистично значущого впливу на зменшення інтенсивності болю через місяць після припинення активних дерматологічних виявів [25].

У звіті про подвійне сліпе плацебоконтрольоване клінічне випробування фамцикловіру (500 або 750 мг 3 рази на добу протягом 1 тиж) зазначено, що середній час до зникнення гострого больового синдрому достовірно не відрізнявся у трьох групах хворих [21]. У цьому дослідженні статистично значущий вплив на тривалість болю зафіксовано у фамцикловіру в його найнижчій дозі у групі пацієнтів з великою кількістю елементів висипу (понад 50). Середній час, протягом якого біль зник, становив у цій групі 20 днів, у групі плацебо — 30 днів (відношення ризику 1,9; 95 % ДІ від 1,3 до 3,0). Дані контрольованого подвійного сліпого рандомізованого дослідження фамцикловіру в порівнянні з ацикловіром показали, що прийом фамцикловіру один раз (750 мг) або два рази (по 500 мг) на добу настільки ж ефективний, як і фамцикловіру (250 мг) 3 рази на добу. Крім того, виявлено тотожну цим режимам лікування ефективність ацикловіру (800 мг 5 разів щодня), стосовно загоєння шкірних елементів та зменшення болю [18]. Невелике подвійне сліпе контрольоване ацикловіром клінічне випробування продемонструвало таку ж ефективність фамцикловіру (250 мг 3 рази на добу), як і ацикловіру (800 мг 5 разів на добу) в лікуванні уражень шкіри і зменшенні гострих виявів болю [6]. Застосований дизайн дослідження ефективності валацикловіру в порівнянні з ацикловіром не дає змоги зробити жодного висновку стосовно переваг валацикловіру щодо зменшення періоду больового синдрому.

За результатами більшості інших досліджень було з'ясовано, що в разі застосування протівірусної системної терапії (лікарських засобів прямої протівірусної дії) час, необхідний для розрешення везикул, загоєння ерозій та відпадання кірочок був коротший, ніж у випадках плацебо. Проте прискорення загоєння становило лише від 1 до 2 днів. Також доведено, що протівірусні препарати здатні полегшити гострий біль і прискорити загоєння уражень шкіри. Водночас усі ці ефекти є мінімальними, а отже, не мають суттєвого клінічного значення.

Кортикостероїди

Ретельного метааналізу досліджень про вплив кортикостероїдів на запобігання або тривалість постгерпетичної невралгії немає. В одному великому рандомізованому клінічному випробуванні

Таблиця. Рівні доказовості ефективності лікування (Доказова медицина)

Рівень I	Щонайменше одне належне рандомізоване контрольоване клінічне випробування, системний огляд групи таких випробувань або метааналіз
Рівень II	Інші випробування порівняння, без рандомізації, когортні дослідження, випадок—контроль дослідження або різні епідеміологічні дослідження, за умови більше ніж одного дослідження
Рівень III	Погоджені думки експертів або погоджені заяви спеціалістів

порівнювали ефекти ацикловіру з комбінацією ацикловір + преднізолон [12]. Додавання преднізолону (40 мг/добу 3 тижні) до терапії ацикловіром призводить до статистично значущого зниження інтенсивності болю протягом перших 2 тиж (шкала інтенсивності болю від 0 до 5; на 7-й день лікування інтенсивність болю у групі ацикловір + преднізолон зменшилася в середньому на 1,4 бала, в групі ацикловіру — на 1,0; зменшення інтенсивності болю на 14-й день становило 1,8 та 1,5 відповідно). Додаткових статистично значущих відмінностей через 2 тиж не виявлено. Проте значно вищий відсоток загоєння уражень шкіри був у групі преднізолону ($p = 0,02$) на 7-й і на 14-й день, хоча тривалість повного одужання істотно у двох групах не відрізнялася.

В іншому рандомізованому клінічному дослідженні було випробувано комбінації ацикловіру і преднізолону, ацикловіру і плацебо, преднізолону і плацебо та плацебо і плацебо [25]. Пацієнти, які отримували преднізолон (60 мг/добу 3 тиж з поступовим зниженням дози), з ацикловіром або без нього, мали у 2,3 разу (95 % ДІ від 1,4 до 3,5) більший шанс позбутися болю через місяць, ніж ті, хто не отримував преднізолону. Швидко загоєння шкірних елементів не спостерігалося. Отже, кортикостероїди здатні полегшувати гострий больовий синдром при ОГ.

У всіх дослідженнях повідомлено про типові небажані явища кортикостероїдів. Найпоширеніші серед них диспепсія (5 % у групі преднізолону, < 1 % у групі ацикловіру), нудота (2 і 1 % відповідно), головний біль (1 і 0 % відповідно), набряк (3 і 0 % відповідно).

Ефективність терапії щодо профілактики постгерпетичної невралгії (у віддаленій перспективі)

Лікарські засоби прямої протівірусної дії (протівірусні препарати)

На сьогодні немає переконливих доказів того, що ацикловір впливає на частоту і тривалість ПГН.

У звіті про результат трьох плацебоконтрольованих рандомізованих клінічних випробувань ацикловіру (800 мг 5 разів на добу протягом 7 [16] і 10 днів [13]) повідомлено про зменшення інтенсивності болю в усіх групах лікування в короткостроковій перспективі (1–3 міс), але різниці стосовно збереження больового синдрому в довгостроковій (понад 3 міс) перспективі не виявлено. В іншому дослідженні порівнювали ацикловір і валацикловір [19]. Дизайн протоколу передбачав розподіл пацієнтів на три групи залежно від призначеного лікування: I група — валацикловір 1000 мг 3 рази на добу 7 днів, II група — валацикловір 1000 мг 3 рази на добу 14 днів, III група — ацикловір 800 мг 5 разів на добу 7 днів. Середній час, протягом якого біль зникав, становив 38 і 44 днів у I та II групі відповідно і 51 день — у III групі. Статистично значущих відмінностей між трьома групами лікування стосовно розвитку постгерпетичної невралгії не виявлено. Проте доведено, що постгерпетичний біль тривав довше у хворих, що приймали ацикловір, ніж у тих, хто отримував валацикловір протягом 7 днів (відношення ризиків 1,3, 95 % ДІ від 1,0 до 1,6). Фамцикловір також не впливає на захворюваність ПГН. Однак добре продумані плацебоконтрольовані клінічні випробування свідчать, що тривалість болю у пацієнтів з постгерпетичною невралгією (тривалість болю > 1 міс після завершення дерматологічного епізоду) була помітно меншою (63 дні у групі фамцикловіру та 119 днів у групі плацебо; 63 дні та 163 дні у пацієнтів віком за 50 років) [21]. Після 6 міс біль зберігався у 15 % хворих, які отримували фамцикловір, та у 23 % хворих з групи плацебо. Згідно з цими даними, 12 хворих на оперізувальний герпес мають отримати лікування фамцикловіром для досягнення 1 випадку без болю після 6 міс.

Інші методи лікування

Також немає переконливих доказів щодо впливу кортикостероїдів на виникнення або тривалість ПГН [12]. В одному невеликому плацебоконтрольованому рандомізованому клінічному випробуванні доведено, що лікування амітриптиліном (25 мг перед сном протягом 90 днів) під час гострої стадії оперізувального герпесу знижувало ризик ПГН на 50 % [27]. Подальші дослідження амітриптиліну, на жаль, не продемонстрували

будь-якої ефективності. Ефективності топічних (нанесення місцевих анестетиків) і черезшкірних (симпатикові та епідуральні блокади) заходів у запобіганні ПГН не встановлено [7, 20, 22].

Незважаючи на те, що переконливих та однозначних доказів щодо ефективності специфічної противірусної терапії у запобіганні постгерпетичної невралгії (противірусних лікарських засобів прямої противірусної дії) немає, стандарти надання медичної допомоги хворим на оперізувальний герпес у багатьох країнах передбачають призначення ацикловіру, валацикловіру або фамцикловіру та інших противірусних препаратів пацієнтам віком після 50 років [4, 5]. Рекомендовано також призначати системну противірусну терапію хворим на офтальмічний оперізувальний герпес, пацієнтам, які мають значні площі уражень та біль середньої і високої інтенсивності. Ацикловір, валацикловір та фамцикловір є винятково безпечними препаратами, що сприяє позитивному балансу переваг над потенційними ризиками.

Основним стратегічним завданням (і критерієм ефективності) лікування оперізувального лишая, зокрема у пацієнтів похилого віку, є запобігання постгерпетичній невралгії або скорочення її тривалості.

Висновки

У більшості випадків оперізувальний лишай минає самостійно. Призначення анальгетиків зазвичай вистачає. Наведені докази I рівня дають підстави зробити висновок про те, що ліки прямої противірусної дії (віростатики) певним чином впливають на тяжкість гострого болю протягом гострого епізоду (більше 1 місяця від перших виявів оперізувального лишая) і на тривалість шкірних виявів захворювання. Кортикостероїди також здатні полегшувати гострий біль. Найчастішим ускладненням оперізувального герпесу, зокрема у літньому віці, є ПГН. Проте немає переконливих доказів того, що противірусні лікарські засоби прямої противірусної дії знижують ризик цього ускладнення. Водночас деякі дослідження продемонстрували, що фамцикловір і валацикловір можуть скорочувати тривалість ПГН. На сьогодні не доведено, що кортикостероїди, амітриптилін, а також топічні шкірні та черезшкірні методи лікування ефективні в запобіганні ПГН.

Список літератури

1. Андрашко Ю.В., Миронюк І.С. До проблеми оперізувального лишая // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 1.— С. 18–20.
2. Дерматологія, венерологія: підручник / За ред. В.І. Степаненка.— К.: КІМ, 2012.— 848 с.
3. Каракулова Ю.В., Кириченко С.А. Качество жизни больных с нейропатическим болевым синдромом после опоясывающего герпеса // Журн. МедиАль.— 2013.— № 1.— С. 16–18.
4. Коляденко В.Г., Міхеев О.Г. Оперізувальний герпес: постгерпетична невралгія та шляхи запобігання їй // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 1.— С. 30–32.

5. Халдин А.А. Стратегия и тактика ведения пациентов с герпес-вирусными инфекциями кожи и слизистых (стандартизация терапии) // *Клин. дерматол. и венерол.*— 2013.— Т. 11, № 2.— С. 84—88.
6. Beutner K.R., Friedman D.J., Forszpaniak C. et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immuno-competent adults // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1995.— Vol. 39, N 7.— P. 1546—1553.
7. Bruxelles J., Pinchinat S. Effectiveness of antiviral treatment on acute phase of herpes zoster and development of post herpetic neuralgia: review of international publications // *Me. Mal. Infect.*— 2012.— Vol. 42, N 2.— P. 53—58.
8. Donahue J.G., Choo P.W., Manson J.E. et al. The incidence of herpes zoster // *Arch. Intern. Med.*— 1995.— Vol. 155, N 15.— P. 1605—1609.
9. Dworkin R., Carrington D., Cunningham A. et al. Assessment of pain in herpes zoster: lessons learned from antiviral trials // *Antiviral research.*— 1997.— N 33.— P. 73—85.
10. Dworkin R., Portenoy R. Pain and its persistence in herpes zoster // *Pain.*— 1996.— N 2—3.— P. 241—251.
11. Chen N., Li Q., Zhou M. et al. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2011.— N 3.— CD007795.
12. Han Y., Zhang J., Chen N. et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2013.— N 3.— CD005582.
13. Huff J.C., Bean B., Balfour H.H. et al. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir // *Am. J. Med.*— 1988.— Vol. 85, N 2A.— P. 84—89.
14. Lancaster T., Silagy C., Gray S. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials // *Br. J. Gen. Pract.*— 1995.— Vol. 45.— P. 39—45.
15. McDonald E.M., de Kock J., Ram F.S. Antivirals for management of herpes zoster including ophtalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials // *Antivir. Ther.*— 2012.— Vol. 17, N 2.— P. 255—264.
16. Morton P., Thomson A.N. Oral acyclovir in the treatment of herpes zoster in general practice // *N. Z. Med. J.*— 1989.— Vol. 102.— P. 93—95.
17. Opstelten W., Ekof J., Neven A.K. et al. Treatment of herpes zoster // *Can. Fam. Physician.*— 2008.— Vol. 54, N 3.— P. 373—377.
18. Shafran S.D., Tyring S.K., Ashton R. et al. Once, twice, or three times daily famciclovir compared with aciclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial // *J. Clin. Virol.*— 2004.— Vol. 29, N 4.— P. 248—253.
19. Shen M.C., Lin H.H., Lee S.S. et al. Double-blind, randomized, acyclovir-controlled, parallel-group trial comparing the safety and efficacy of famciclovir and acyclovir in patients with uncomplicated herpes zoster // *J. Microbiol. Immunol. Infect.*— 2004.— Vol. 37, N 2.— P. 75—81.
20. Tontodonatti M., Ursini T., Pollini E. et al. Post-herpetic neuralgia // *Int. J. Gen. Med.*— 2010.— N 5.— P. 861—871.
21. Tyring S., Barbarash R.A., Nahlik J.E. et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group // *Ann. Intern. Med.*— 1995.— Vol. 123, N 2.— P. 89—96.
21. Van Wijck A.J., Opstelten W., Moons K.G. et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial // *Lancet.*— 2006.— Vol. 367.— P. 219—224.
22. Watson C., Morshead C., Van der Kooy D. et al. Post-herpetic neuralgia: post-mortem analysis of a case // *Pain.*— 1988.— N 2.— P. 129—138.
23. Weitzman D., Shavit O., Stein M. et al. A population based study of the epidemiology of herpes zoster and its complications // *J. Infect.*— 2013.— pii: S0163—4453(13)00205-3. doi: 10.1016/j.jinf.2013.06.016. [Epub ahead of print].
24. Whitley R.J., Weiss H., Gnann J.W. et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.*— 1996.— Vol. 125.— N 5.— P. 376—383.
25. Wood M.J., Ogan P.H., McKendrick M.W. et al. Efficacy of oral acyclovir treatment of acute herpes zoster // *Am. J. Med.*— 1988.— Vol. 85.— P. 79—83.
26. Yawn B.P., Saddier P., Wollan P.C. et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction // *Mayo Clin. Proc.*— 2007.— Vol. 82, N 11.— P. 1341—1349.

А.Г. Михеев

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Оптимальная терапия опоясывающего герпеса и его осложнений у иммунокомпетентных пациентов

Цель работы — анализ и оценка доказательств (I уровень доказательности) эффективности лечения иммунокомпетентных больных опоясывающим герпесом с учетом краткосрочных и долгосрочных эффектов терапии (предупреждение и продолжительность постгерпетической невралгии).

Материалы и методы. Доказательства эффективности лечения опоясывающего герпеса и эффективности предупреждения постгерпетической невралгии анализировали путем поиска (1990—2013 годы) в Кохрановском реестре контролируемых испытаний по ключевому слову *herpes zoster* и в ресурсе MEDLINE по терминам каталога и тезауруса медицинской тематики *herpes zoster* и *therapy* касательно публикаций результатов рандомизированных контролируемых клинических испытаний, метаанализов и обзоров литературы.

Результаты и обсуждение. Противовирусные препараты могут определенным образом влиять на степень тяжести болевого синдрома и на продолжительность кожных проявлений при опоясывающем герпесе. Кортикостероиды также способны облегчать острую боль. На сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что противовирусные лекарственные средства снижают риск развития постгерпетической невралгии. Некоторые исследования все же показали, что фамциклоvir и валациклоvir сокращают продолжительность постгерпетической невралгии. Эффективность амитриптилина, топических средств и перкутаных вмешательств в предотвращении постгерпетической невралгии на сегодняшний день не доказана.

Выводы. Системные противовирусные препараты следует назначать пожилым больным опоясывающим герпесом, которые имеют высокий риск развития постгерпетической невралгии.

Ключевые слова: опоясывающий герпес, лечение, постгерпетическая невралгия, ациклоvir, валациклоvir, фамциклоvir, рандомизированные клинические испытания, доказательная медицина.

O.G. Mikheiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Rational treatment of herpes zoster and its complications in immunocompetent patients

Objective – to review and evaluate the evidences (level of evidence I) of effectiveness of treatment of herpes zoster in immunocompetent patients, focusing both on the short-term and long-term effects of therapy (prevention and duration of postherpetic neuralgia).

Materials and methods. The evidence of the effectiveness of herpes zoster treatment and postherpetic neuralgia prevention was analyzed by means of search (1990–2013). The search was conducted in Cochrane Central Register of Controlled Trials by keyword *herpes zoster* and in MEDLINE resource directory by the terms and thesaurus of medical subjects *herpes zoster* and *therapy* regarding publications of randomized controlled clinical trials, meta- analyses and reviews of the literature.

Results and discussion. Antiviral drugs might have some impact on the severity of acute pain and the duration of cutaneous manifestations of herpes zoster. Corticosteroids can alleviate acute pain. At present there is no convincing evidence that antiviral drugs reduce the risk of development of postherpetic neuralgia. Some studies, however, have shown that famciclovir and valacyclovir shorten the duration of postherpetic neuralgia. The effectiveness of amitriptyline, topical treatment and percutaneous interventions in preventing postherpetic neuralgia has not been proved.

Conclusions. Systemic antiviral therapy should be prescribed to elderly patients with herpes zoster because these patients are at high risk of developing postherpetic neuralgia.

Key words: *herpes zoster*, treatment, postherpetic neuralgia, acyclovir, valacyclovir, famciclovir, randomized clinical trials, evidence-based medicine.

Дані про автора:

Міхеев Олексій Геннадійович, к. мед. н., доцент кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13. Тел. (044) 234-62-75. E-mail: mykheev@meta.ua

П.В. Федорич¹, А.В. Примак², Т.С. Коновалова³

¹ Українська військово-медична академія, Київ

² Клініка антистаріння «Медіком», Київ

³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. Раціональна терапія та реабілітаційні заходи щодо способу життя пацієнток

Обґрунтовано комплексний метод лікування жінок, хворих на бактеріальний вагіноз, який об'єднує раціональну медикаментозну терапію і спеціальні реабілітаційні заходи за способом їх життя.

При опрацюванні розрізаних літературних даних були використані методи: історико-інформаційний; системного підходу та аналізу.

Раціональна терапія бактеріального вагінозу в сучасних умовах повинна бути комплексною, поетапною та індивідуалізованою, з урахуванням визначення якісного та кількісного складу біотопу піхви в кожному окремому випадку цього захворювання. Медикаментозне лікування має проводитися при дотриманні пацієнтками спеціального способу життя. Обґрунтовано рекомендації щодо статевого життя жінок, хворих на бактеріальний вагіноз, які включають тривале використання презервативів та заборону одностатевого, орального, дигіто-вагінального, анального сексу; відмову від коїтархе та використання сексуальних іграшок. Рекомендується також зменшення калорійності раціону за рахунок жирів і вуглеводів, що легко засвоюються, припинення або зменшення інтенсивності тютюнокуріння.

Ключові слова

Бактеріальний вагіноз, діагностика, лікування, мікробіоценоз, спосіб життя.

Визначення, епідеміологія та актуальність проблеми бактеріального вагінозу

Захворювання сечостатевих органів зумовлені патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами, що призводять до дисбіозу сечостатевих органів та спричиняють різнопланові ускладнення, зокрема порушення репродуктивної функції людини [8].

Серед інфекційних захворювань сечостатевої системи в жінок найпоширенішим у наш час є бактеріальний вагіноз (БВ). БВ — інфекційний синдром, пов'язаний з дисбіозом піхви, який характеризується високою концентрацією облигатних анаеробних мікроорганізмів та різким зниженням вмісту лактобацил або їх відсутністю. БВ є незапальним захворюванням [1, 6].

На сьогодні БВ не включено до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду як самостійну нозологію. Імовірно, тому, що сьогодні остаточно не з'ясовано його ролі та місця у структурі

інфекційних захворювань нижнього відділу жіночих статевих органів. БВ класифікується під шифром № 89.5 — «білі нез'ясовані як інфекційні» або № 76 — «інші види запалення піхви та вульви».

Поширеність БВ безпосередньо пов'язана з контингентом обстежуваних. Так, серед представниць малозабезпечених верств населення, які звертаються щодо відповідної спеціалізованої медичної допомоги, частота виявлення цього захворювання сягає майже 48 %. Профілактичні обстеження студентського контингенту виявляли поширеність БВ від 11 до 18 % [56]. У середньому поширеність БВ становить від 10 до 30 % [43].

За даними вітчизняних дослідників, в Україні частота цієї патології залежить насамперед від контингенту обстежуваних жінок репродуктивного віку. Зокрема, частота виявлення БВ у групах планування сім'ї та серед студенток, які перебували на обліку в студентських поліклініках,

становила від 17 до 19 %, серед пацієнтів шкірно-венерологічного диспансеру — від 24 до 37 %, серед вагітних — від 15 до 37 %, а серед хворих з патологічними піхвовими виділеннями — від 61 до 87 %. У жінок зі скаргами на тривалі, резистентні до лікування патологічні виділення БВ діагностовано в 95 % випадків. У всіх групах пацієнток, які проживають на території з підвищеним радіаційним фоном, БВ виявлено в 60–65 % випадків [4]. Рецидиви БВ протягом трьох місяців після лікування спостерігалися у 15–30 % пацієнток [43].

Таким чином, доволі значна поширеність і часті рецидиви БВ вказують на актуальність і особливе місце цього захворювання у структурі патології жіночих статевих органів.

Етіологія бактеріального вагінозу

На сучасному етапі визначено велику кількість мікробних агентів, які відіграють роль у розвитку БВ. Серед них виділяють: *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Mobiluncus*, *Leptotrichia*, *Candida spp.*, *Streptococcus viridans* [4].

Факультативно-анаеробні, мікроаерофільні та аеробні мікроорганізми виділяються при БВ у 23,4 % випадків. Кількість облигатних анаеробів у піхві (*Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*) при БВ може збільшуватися у 1000 разів. Загальна кількість мікроорганізмів у піхві сягає 10^{10} – 10^{11} колонієутворювальних одиниць/г досліджуваного матеріалу, а питома вага лактобактерій знижується до 30 % загальної кількості мікроорганізмів. Одночасно збільшується також кількість мікроаерофілів (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*) та факультативно анаеробних мікроорганізмів (*Staphylococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*) [12].

Серед етіологічних факторів БВ особливу роль відіграє *Gardnerella vaginalis*. Цей мікроорганізм виявляється у 92 % випадків БВ і вкрай рідко зустрічається у здорових жінок [49]. *G. vaginalis* можна розглядати не лише як етіологічний фактор БВ, а і як збудник окремої інфекції, що передається переважно статевим шляхом (ІПСШ) — гарднерельозу. При гарднерельозі доведено статевий шлях передання, спостерігається відповідна лейкоцитарна реакція, що характерна саме для запальних процесів сечостатевої системи [1].

На сучасному етапі не встановлено остаточно, яким чином мікроорганізми-збудники БВ колонізують слизову оболонку піхви. Більшість дос-

лідників вважають, що статевий шлях інфікування БВ, окрім *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *Candida spp.*, тобто анаеробних та мікроаерофільних бактерій, має мало підтверджень [57].

Отже, ймовірність статевого шляху передачі значної частини етіологічних факторів (анаеробні та мікроаерофільні бактерії) низька, оскільки доведено, що чоловіки не є основним джерелом інфікування статевих партнерок.

На сучасному етапі розгляду проблеми БВ вважається, що джерелом поширення частини мікроорганізмів, характерних для БВ, може бути травний канал. Так, було показано, що у хворих на БВ такі мікроорганізми, як *Gardnerella vaginalis* та *Leptotrichia/Sneathia*, в ротовій порожнині та прямій кишці виявлялися частіше, ніж у здорових жінок [34]. Останнє також можна розцінювати і як аргумент на користь альтернативного сексу (орально-генітального та анального) як шляху передачі *Gardnerella vaginalis*.

У розвитку БВ важливу роль відіграє також мікрооточення (мікробіоценоз), в яке у піхві потрапляють збудники. Зміни в середовищі піхви є підґрунтям створення сприятливих умов для колонізації слизової оболонки патогенними збудниками [1]. Дослідження виділень у пацієнтів з БВ продемонструвало, що в 19 % вони містили бактеріофаги (лізогени), що були здатні знищувати лактобактерії піхви [47]. Джерелом фагів може бути їжа, яка пройшла промислову обробку [13]. Заслугове на увагу і той факт, що самі по собі нормальні лактобактерії піхви внаслідок дії на них певних токсичних сполук можуть бути фактором, що сприяє збільшенню кількості відповідних фагів. До таких сполук належать бензол (альфапірен), діол, епоскид, метаболіт бензопірену, який є основною токсичною сполукою тютюнового диму. Останнє пояснює, за рахунок чого куріння збільшує ризик виникнення БВ. У жінок, що курять, БВ зустрічається удвічі частіше порівняно з іншими [59].

Патогенез бактеріального вагінозу

Здорова мікробіота сечостатевого каналу жінок головним чином складається з *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* та *Lactobacillus iners*. Взаємодія між лактобактеріями та організмом жінки модулюється статевими гормонами. Естрогени стимулюють синтез глікогену в епітеліальних клітинах піхви, а лактобактерії метаболізують глікоген та утворюють молочну кислоту, яка знижує рН піхви. Кисле середовище запобігає розмноженню потенційно патогенних збудників у піхві [55]. У разі порушення балансу нормальної мікрофлори піхви виникають умови для

її колонізації бактеріями, які відіграють важливу етіологічну роль у розвитку БВ.

На сьогодні існують дві моделі розвитку БВ. Згідно з первинною моделлю — патогенною — надлишковий ріст факультативної та анаеробної мікрофлори призводить до заміщення ними лактобактерій та різкого зниження їхньої концентрації. Згідно з другою моделлю — моделлю виснаження лактобактерій — зменшення кількості *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri* та меншою мірою *Lactobacillus iners* на слизовій оболонці піхви створює умови для розмноження бактерій, що пов'язані з БВ [52]. Існує думка, що різке зниження рівня молочнокислої мікрофлори, яка об'єднує пероксидпродукуючі мікроорганізми, майже до її повного зникнення, є первинним виявом патологічних порушень, що передують БВ [28]. Зниження рівня молочнокислої мікрофлори формується зазвичай на тлі колонізації піхви бактеріями виду *Gardnerella vaginalis*, що виявляються у понад 90 % жінок у кількості 10^7 – 10^9 колонієутворювальних одиниць/г досліджуваного матеріалу і починають домінувати над лактобактеріями. Персистенція у піхві *Gardnerella vaginalis* часто асоційована із суто анаеробними бактеріями, які можуть бути представлені родами *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* та *Mycoplasma*, а також грибами роду *Candida*. Такі міжмікробні асоціації підтримуються специфічними катаболітами, які виробляються, з одного боку, гарднерелами, з іншого — облигатно-анаеробними бактеріями.

Важливу роль у розвитку БВ відіграють порушення природного імунітету, які призводять для створення сприятливих умов для колонізації слизової оболонки піхви відповідними бактеріями. Серед змін природного імунітету слід визначити: інгібування експресії toll-подібних рецепторів, зниження активності запального процесу в організмі, гальмування продукції білків теплового шоку та вагінальний дефіцит манозозв'язувальних лектинів [18].

Важливим кроком у патогенезі БВ є утворення біоплівок трьома бактеріальними групами *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium* та меншою мірою *Lactobacillus* у частини хворих. Причому *Gardnerella vaginalis* становить 60–90 %, *Atopobium* — 1–40 %, *Lactobacillus* — 1–5 % маси плівок. У здорових жінок біоплівки не визначаються зовсім або слабо виражені та представлені лише лактобактеріями. Створення біоплівок *Gardnerella vaginalis* та *Atopobium* призводить до щільнішої фіксації бактерій до слизової оболонки піхви та зниження їх чутливості до антибактеріальної терапії [52].

Ускладнення бактеріального вагінозу

Хоча БВ не є прямою загрозою життю хворих, накопичення та зберігання високого рівня (концентрації) умовно-патогенних мікроорганізмів є фактором ризику розвитку різних патологічних станів та ускладнень [6].

При запаленнях, зумовлених збудниками, які притаманні БВ, в 3–7 разів збільшується ризик розвитку післяабортного та післяпологового ендометриту, а також запальних процесів придатків матки, у 3 рази частіше виникає запалення кукси матки після гістректомії [7]. БВ підвищує ризик передчасних пологів (у 2–3 рази), передчасного відходження навколоплідної рідини (в 4–5 разів), особливо в жінок з СС генотипом МТНFR С677Т [21], а також хоріоамніоніту (у 2–6 разів), самовільних викиднів (в 3–4 рази), безпліддя [33], нагноєння післяопераційних ран (у 5–9 разів) [29].

Невчасна діагностика інфекційних захворювань, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою, може стати причиною порушення репродуктивної функції жінки. Так, запальні процеси в малому тазі порушують нормальний транспорт ооциту, що зумовлює трубне безпліддя [32]. Умовно-патогенна мікрофлора може бути причиною спонтанних абортів, передчасних пологів, а також внутрішньоутробного інфікування і низької маси тіла плоду [25]. Через невчасну діагностику цих захворювань можливі ускладнення післяхірургічних втручань на органах малого таза і постнатальні ускладнення [42].

БВ під час вагітності негативно впливає на плід. Це пов'язано з тим, що мікроорганізми, характерні БВ, та їхні токсини можуть проникати крізь плаценту та викликати ураження нервової системи плоду. Тому БВ традиційно розглядається як фактор ризику тривалих неврологічних наслідків у дітей: гіперактивність, труднощі з академічним навчанням, паравентрикулярна лейкомаляція, церебральний параліч [55].

Зниження колонізаційної резистентності мікрофлори піхви створює умови для висхідного інфікування слизової оболонки матки та маткових труб і сприяє розвитку запальних захворювань органів малого таза, в тому числі викликаних інфекціями, що передаються статевим шляхом (сифіліс, трихомоноз, гонорея, хламідіоз) [6] і підвищує ризик ВІЛ-інфекції [40]. Також БВ сприяє розвитку ВПЛ, знижує ефективність противірусної терапії [26] та сприяє поширенню генітального герпесу [55].

Встановлено зв'язок БВ з неопластичними процесами шийки матки [4]. Це, вірогідно, пов'язано з тим, що БВ створює сприятливі умови для розвитку вірусу папіломи людини в епітеліальних клітинах шийки матки [24].

Діагностика бактеріального вагінозу

У 1983 р. R. Amsel запропонував комплекс діагностичних критеріїв БВ, який отримав міжнародне визнання і був названий діагностичним стандартом. Цей клініко-лабораторний підхід також має назву «тріада», або точніше «тетрада», оскільки діагностично значущою є наявність трьох із чотирьох ознак: 1) характер вагінальних виділень (гомогенні, молочні виділення); 2) рН виділень з піхви більше ніж 4,5; 3) позитивний аміновий тест (рибний запах), з'являється після додавання у виділення 10 % гідроксиду калію; 4) наявність «ключових» клітин під час мікроскопічного дослідження вагінальних мазків (понад 20 %) [10].

Складність встановлення діагнозу БВ полягає в тому, що виявлення *G. Vaginalis* у виділеннях пацієнок з підозрою на це захворювання не завжди корелює з клінічною картиною інфекційного процесу, і тому потрібно враховувати всю сукупність факторів, що супроводжують патологічний стан із залученням до нього значної кількості різноманітних мікроорганізмів та взаємодію їх між собою [20].

Лабораторна діагностика БВ базується на оптичній мікроскопії, бактеріологічних дослідженнях (засіви на аеробні та анаеробні поживні середовища), імуноморфологічному методі, ДНК-діагностиці, а також методах хромато-мас-спектрометрії і «газорідинної» хроматографії.

Мікроскопічний метод є одним з основних критеріїв діагностики БВ. Зокрема, він дає можливість провести індикацію у мазках так званих ключових клітин, які являють собою епітеліоцити з адгезованими на них дрібними грамваріабельними паличками і/або кокобацилами, що вкривають усю клітину. Вважається, що в разі виявлення «ключових» клітин не менше як у 2 із 20 полів зору під час мікроскопії мазків є підставою для діагнозу БВ. Визначення «ключових» клітин у мазках не викликає особливих проблем: вони можуть бути виявлені у нативних, забарвлених препаратах або при забарвленні мазків практично будь-яким методом. Враховуючи кілька обставин, зокрема одночасне дослідження інших, зокрема патогенних збудників (гонококи, трихомонади, гриби роду *Candida*), можливість тривалого зберігання (для повторного вивчення) мазків, у лабораторіях препарати пацієнок з підозрою на БВ рекомендують забарвлювати розчином метиленового синього, за Грамом або за Романовським. Під час вивчення забарвлених мазків у світлооптичному мікроскопі разом з *G vaginalis* може виявлятися інша грамнегативна мікрофлора та індикуватися відсутність лактобактерій. Цей метод також дає змогу оцінити стан мікробіоценозу піхви: кількісну загальну

мікробну заселеність біотопу піхви, визначити наявність чи відсутність тих чи інших бактеріальних морфотипів, виявити запальну реакцію та стан епітеліальних клітин [3]. У клінічну практику увійшла класифікація мазків, забарвлених за Грамом, за шкалою Nugent. За цим методом мазки досліджують на наявність трьох груп мікроорганізмів: грампозитивних паличок (лактобактерії), грамнегативних та грамваріабельних паличок (*G. vaginalis*, *Bacteroides*) та вигнутих паличок (*Mobiluncus*). Значення від 0–3 за шкалою Nugent вказує на нормальну бактеріальну флору, в мазках виявляються грампозитивні палички, морфотипів *G. vaginalis* та *Mobiluncus* немає. Значення шкали 7–10 підтверджує наявність БВ, грампозитивні палички не виявляються, велика кількість бактерій, що відповідають морфотипам *G. vaginalis* та *Mobiluncus*. Значення 4–6 вказують на проміжний варіант бактеріальної флори, простежуються ознаки двох зазначених вище морфотипів [52].

Якщо БВ розглядати як дисбактеріоз, то для остаточного вирішення питання щодо характеристики дисбіотичних порушень потрібно використовувати класичний мікробіологічний метод — культуральний [13].

Серологічну діагностику для визначення *G. vaginalis* проводять за допомогою імунофлуоресценції з використанням діагностикумів, до складу яких входить імунна сироватка, що містить мічені флюорохромом антитіла [3].

Метод генодіагностики, зокрема полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), широко використовується для ідентифікації збудників, які відіграють роль у розвитку БВ. Відсоток чутливості та специфічності цього методу дослідження становить понад 90 %. За допомогою ПЛР можливо також окремо ідентифікувати мікроорганізми, асоційовані з БВ, незалежно від бактеріологічного навантаження [3]. Однією з таких перспективних методик проведення ПЛР є її модифікація в реальному часі, яка дає можливість отримувати результат уже в день забору досліджуваного матеріалу. За допомогою ПЛР в реальному часі працюють сучасні діагностичні системи, які поєднують у собі високу діагностичну цінність, характерну для ПЛР-досліджень, а також можливість демонстрації кількісних показників мікрофлори, що відіграє важливу роль в інтерпретації процесів дисбіозу піхви, спричинених асоціаціями умовно-патогенної мікрофлори. Крім того, можливо проводити детекцію низки анаеробних збудників, альтернативою виявлення яких є, головним чином, засіви на живильні середовища в анаеробних умовах, що дуже складно в технічному плані.

Медикаментозна терапія БВ і досі лишається складним питанням через різноманітність його чинників та часті рецидиви. Успіх лікування пацієнток з БВ безпосередньо залежить від своєчасно та правильно встановленого діагнозу на основі анамнезу, клінічних даних та результатів лабораторного дослідження. Метою лікування є елімінація умовно-патогенних мікроорганізмів, які не притаманні певному еко типу, та відновлення нормальної мікрофлори піхви. Терапія БВ ґрунтується на засадах раціональної антибіотикотерапії, створення оптимального фізіологічного середовища піхви, відновлення нормального або максимально наближеного до норми мікробіоценозу піхви та кишечника та імунокоригувальної терапії [15].

На жаль, методи лікування БВ, що існують на сьогодні, незважаючи на численність та багатовекторність, часто не розв'язують проблеми. На нашу думку, резистентність захворювання до засобів медикаментозної терапії, а також високий відсоток розвитку рецидивів може бути пов'язаний зі способом життя. На наше переконання, ці пацієнтки мають отримувати як загальноновизнані засоби медикаментозної терапії, так і спеціальні рекомендації, що мають бути максимально індивідуалізованими, насамперед щодо статевого життя та раціону харчування.

Лікування бактеріального вагінозу

Лікування БВ потрібно проводити комплексно та поетапно. На першому етапі на тлі зниження рН піхви, коригування місцевого та загального імунітету, а також нормалізації ендокринного статусу пацієнток призначають загальну етіотропну терапію антибактеріальними засобами [5]. Слід зазначити, що в сучасних умовах існує можливість точного визначення якісного і кількісного складу біотопу піхви. Тому в кожному окремому випадку БВ доцільно використовувати індивідуалізовану, раціональну терапію, що залежатиме від виявлених збудників, асоційованих з цим захворюванням, та спектра чутливості до антибактеріальних препаратів. У разі емпіричного лікування БВ препаратами вибору є антибіотики групи нітроїмідазолів, «Макмірор» та кліндаміцин [31].

Недоліками системної терапії БВ є ризик розвитку алергійних реакцій, поява антибіотикостійких форм мікроорганізмів (неефективне лікування, рецидиви), пригнічення лактофлори, дисбіоз піхви та кишечника, кандидозна суперінфекція, мутагенна дія імідазолів, небажаність використання під час вагітності та лактації [41]. Саме тому, беручи до уваги велику кількість побічних ефектів, які виникають у разі перорального при-

йому зазначених вище засобів, неабиякий інтерес викликає інтравагінальний шлях введення препаратів. Це робити доцільно, адже під час місцевого застосування препарат потрапляє безпосередньо у вогнище інфекції. Використовуючи відносно малі дози антибактеріального препарату, можна уникнути системної дії на макроорганізм і таким чином унеможливити розвиток системних побічних реакцій. Крім того, інтравагінальний шлях введення препарату специфічної терапії є оптимальним для вагітних та пацієнток у період лактації [4].

Якщо неможливо точно встановити компоненти патологічної мікрофлори при БВ, місцеву терапію першого етапу проводять емпірично. Для цього рекомендується зазвичай використання кліндаміцину або «Макмірору» у вигляді вагінальних супозиторіїв чи крему. Ці препарати мають виражену антибактеріальну активність, пригнічують синтез білка в мікробній клітині. Місцево також застосовують антисептичні препарати з хлоргексидином, що дає змогу досягти високої клінічної ефективності лікування, оскільки хлоргексидин активний щодо анаеробної, факультативно-анаеробної та аеробної мікрофлори піхви, а також проти збудників деяких ППСШ [1, 4].

Сучасним методом лікування при БВ є використання натуральних антибактеріальних пептидів. Так, пептид субтилозин, що синтезується *Bacillus amyloliquefaciens*, має високу антимікробну дію щодо *G. vaginalis*. Препарат можна використовувати в клінічній практиці для запобігання резистентності *G. vaginalis* до антибактеріальних препаратів [46].

На другому етапі лікування БВ потрібно відновити нормальний мікробіоценоз піхви. Для цього використовують препарати, що містять молочнокислу мікрофлору [10]. Місцева терапія пробіотиками має досить високу клінічну ефективність. Так, подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження продемонструвало, що інтравагінальне введення лише *L. acidophilus* в дозі 10^8 – 10^9 клонісуючих одиниць двічі на добу протягом 6 днів призвело до зникнення симптомів БВ через 7–10 днів лікування у 57 % хворих, тоді як у групі плацебо в жодній пацієнтки позитивна динаміка захворювання не спостерігалася [27].

Відомо, що лактобактерії інфільтрують біоплівки, утворені мікрофлорою, асоційованою з БВ, і викликають загибель цих патогенних бактерій завдяки секреції бактерицидних субстанцій (пероксид водню). Для ефективнішого лікування необхідно комбінувати антибактеріальні препарати з пробіотиками [38]. Механізм дії локальної терапії пробіотиками полягає у тому, що вони створюють

несприятливі умови для виживання бактерій, що пов'язані з БВ: знижують рН середовища, порушують здатність патогенних бактерій до адгезії, викликають коагрегацію патогенних бактерій [18]. Також лактобактерії стимулюють місцевий імунітет та підвищують локальну експресію антимікробних факторів у клітинах імунної системи [30].

Одночасно з місцевою терапією пробіотиками хворим на БВ доцільно призначати їх і перорально [18]. Встановлено, що пероральний прийом лактобактерій призводить до колонізації ними прямої кишки, а після цього висхідним шляхом лактобактерії можуть досягати слизової оболонки піхви [45]. Перорального прийому понад одного мільярда лактобактерій на добу достатньо для підтримання їх домінування у піхві [50]. Однак пероральний прийом бактерій потребує більше часу (кілька місяців) для відновлення балансу піхвової флори та залежить від життєздатності бактерій, що необхідно для виживання їх у кислому середовищі шлунка та під час пасажу кишечником [45]. Як свідчать дослідження, *Lactobacillus acidofius* штаму NCFM найбільше відповідають цим критеріям [51].

Для ефективної колонізації кишечника лактобактеріями одночасно з пробіотиками треба призначати і пребіотики, котрі забезпечують життєздатність, адгезивність та метаболічну активність лактобактерій, оскільки дефіцит деяких вітамінів та мінералів (вітамінів А, С, D, бета-каротину, фолієвої кислоти) підвищує ризик БВ. Пацієнткам з цим захворюванням доцільно призначати комплекси вітамінів та мінералів високого ступеня біодоступності [45].

Для запобігання рецидивам БВ використовують вакцину «СолкоТриховак». Антитіла, які утворюються після її введення, діють проти деяких збудників БВ, що сприяє нормалізації мікрофлори піхви та зниженню її рН до фізіологічних величин [1].

Перепонами у наданні якісної медичної допомоги пацієнткам з БВ у наш час вважають: недостатність високоспецифічних методів дослідження (ПЛР) для малозабезпечених верств населення; складність виконання бактеріологічного дослідження анаеробної мікрофлори, зокрема і визначення її чутливості до антибіотиків; відносно висока ціна на медикаменти; здатність збудників, асоційованих з БВ, існувати в ротовій порожнині та кишечнику, а також труднощі їх елімінації за такої локалізації; відносно низька здатність антибіотиків, які використовуються при БВ, накопичуватися у тканинах статевих органів, зокрема внутрішніх; велика кількість випадків тривалого безсимптомного або малосимптомного носійства збудників БВ; необхід-

ність одночасного обстеження та лікування обох/ усіх статевих партнерів; недостатньо розвинена санітарна та просвітницька робота серед осіб фертильного віку [5].

Фактори, що сприяють виникненню бактеріального вагінозу.

Обґрунтування рекомендацій щодо способу життя пацієнток

Традиційно виділяють такі фактори, що сприяють виникненню БВ: застосування антибіотиків, тривале використання внутрішньоматкових контрацептивів, перенесені або супутні запальні захворювання статевих органів, порушення гормонального статусу, які супроводжуються порушенням менструального циклу, переважно за типом олігоменореї або аменореї, зміна стану місцевого імунітету, вплив малих доз іонізаційного опромінення [19].

У сучасних дослідженнях висвітлено важливу роль стереотипів сексуальної поведінки жінки в розвитку БВ. Так, доведено вплив на виникнення та розвиток БВ статевих зносин під час місячних (коїтархе) [55], орального та дигітовагінального сексу [44], бісексуальної та лесбійської орієнтації жінки [37], зокрема сексу із жінкою, хворою на БВ [35], використанням лубрикантів та сексуальних іграшок [36]. Статеві контакти без застосування презервативів також підвищують ризик розвитку БВ, що відбувається за рахунок тимчасової зміни спермою рН піхви в лужний бік [59], що своєю чергою гальмує розмноження лактобактерій та зменшує локальний імунітет, сприяючи проникненню кишкової мікрофлори на слизову оболонку піхви та її поширення у піхві [57].

Негативний вплив на стан бактеріальної флори піхви мають стресові ситуації та часті спринцювання піхви (вимивається нормальна мікрофлора, яку заміщують умовно-патогенні бактерії [52]). Доведено, що ризик виникнення БВ майже удвічі збільшує тютюнокуріння [11].

Відносно новим напрямом досліджень при БВ є вивчення стану травного каналу у відповідних хворих. Так, для розвитку цього захворювання має значення склад кишкової мікрофлори. Наприклад, автори стверджують, що лактобактерії прямої кишки відіграють важливу роль у підтриманні вагінальної мікрофлори за рахунок вироблення ними перексиду водню [39].

Серед аліментарних факторів, що сприяють розвитку БВ, треба назвати дефіцит вітаміну D. Так, у кількох дослідженнях встановлено прямий зв'язок між низьким рівнем вітаміну D у крові та підвищенням ризику захворювання у вагітних [22]. Такий ефект цього вітаміну пояснюють його

значущістю у формуванні набутого імунітету людини та процесі завершеності фагоцитозу у фагоцитах. Крім вітаміну D, розвитку БВ можуть сприяти також дефіцит фолієвої кислоти [16], вітамінів А, С, та Е [17]. Низький рівень заліза в організмі може призводити до колонізації піхви грибами роду *Candida* [9].

Підвищує ризик захворювання і надмірність жирів у раціоні. Встановлено, що в жінок з найвищим рівнем споживання як загальних, так і насичених та мононенасичених жирів ризик БВ удвічі більший порівняно з групою, у якій цей показник найнижчий [58]. Такий негативний ефект харчових жирів пов'язують з їхньою здатністю порушувати структуру кишкової мікробіоти, що своєю чергою може негативно впливати на склад вагінальної мікрофлори [54].

Споживання їжі з високим глікемічним навантаженням також призводить до розвитку БВ. Це пояснюють тим, що постпрандіальна гіперглікемія запускає оксидативні ураження тканин завдяки зниженню їхнього антиоксидантного захисту [53].

Епідеміологічні дослідження свідчать, що ризик захворювання на БВ на 40 % більший у жінок, у харчовому раціоні з надмірною кількістю калорій [9].

Аналіз наведених вище даних свідчить, що ефективність лікування та запобігання рецидивам БВ залежить від способу життя пацієнток. Одужанню сприятимуть відмова від коїтархе, тривале використання презервативів, тривала за-

борона одностатевого, орального, дигіто-вагінального, анального сексу та використання сексуальних іграшок. Важливим є дотримання хворими раціону харчування, що передбачає зменшення його калорійності та рівня споживання жирів і вуглеводів, що легко засвоюються, а також обмеження дії токсичних сполук на організм, зокрема припинення або зменшення інтенсивності тютюнокуріння.

Висновки

Захворювання сечостатевих органів, зумовлені патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами, що призводять до дисбіозу сечостатевих органів, лишаються нагальною проблемою.

Раціональна терапія бактеріального вагінозу в сучасних умовах має бути комплексною, поетапною та індивідуалізованою, з урахуванням визначення якісного і кількісного складу біотопу піхви в кожному окремому випадку захворювання. Медикаментозне лікування має поєднуватися з дотриманням спеціального способу життя. Обґрунтовані реабілітаційні заходи щодо статевого життя включають тривале використання презервативів та заборону одностатевого, орального, дигіто-вагінального, анального сексу, відмову від коїтархе та використання сексуальних іграшок. Хворим рекомендовано зменшити калорійність раціону за рахунок жирів і вуглеводів, що легко засвоюються, а також припинити або зменшити інтенсивність тютюнокуріння.

Список літератури

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем.— М.: Медицинская книга, 2006.— 425 с.
2. Воробьев А.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.— 704 с.
3. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций.— М.: Медицинская книга, 2003.— 336 с.
4. Каминский В.В., Одинокоз Т.А., Суменко В.В. Современный взгляд на проблему лечения бактериального вагиноза // Мистецтво лікування.— 2007.— № 7.— С. 28—29.
5. Каминский В.В., Саханова А.А., Зеленская М.В. Современные подходы к терапии бактериальных вагинозов.— К., 2007.— 30 с.
6. Назарова Е.К., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. Микробиоценоз влагалища и его нарушения // Клини. лабор. диагностика (Москва).— 2003.— № 2.— С. 25—32.
7. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Жуманова Е.Н. Вульвовагинальная инфекция // Трудный пациент.— 2004.— № 5.— С. 15—19.
8. Побединский Н.М., Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Жуманова Е.Н. Клинико-бактериологическое обоснование комплексного лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология.— 2006.— № 6.— С. 24—26.
9. Ahluwalia Namanjeet and Grandjean Hélène. Nutrition, an Under-Recognized Factor in Bacterial Vaginosis // J. Nutr.— 2007.— Vol. 137—139.— P. 2128—2133.
10. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // The Am. J. of Med.— 1983.— Vol. 74, N 1.— P. 14—22.
11. Bagaitkar J., Demuth D.R., Scott D.A. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection // Tobacco Induced Diseases.— 2008.— P. 4—12.
12. Tohill B.C., Heilig C.M., Klein R.S., Anne Rompalo. Vaginal flora morphotypic and assessment of bacterial vaginosis in women at risk for HIV infection // Inf. Dis. in Obst. and Gynecol.— 2004.— N 12.— P. 121.
13. Blackwell A.L. Vaginal bacterial phaginoses? // Sex Transm. Inf.— 1999.— Vol. 75.— P. 352—353.
14. Cauci S., McGregor J., Thorsen P. et al. Combination of vaginal pH with vaginal sialidase and prolidase activities for prediction of low birth weight and preterm birth // Am. J. Obs. Gynecol.— 2005.— Vol. 192.— P. 489—496.
15. Cauci S. Vaginal immunity in bacterial vaginosis // Curr. Infect. Dis. Rep.— 2004.— Vol. 6.— P. 450—456.
16. Chervinets V.M., Chervinets Iu.V., Bondarenko V.M. et al. Clinical effect of chitosan in bacterial vaginosis therapy // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.— 2011.— N 5.— P. 76—79.
17. Christian P., Labrique A.B., Ali H. et al. Maternal vitamin A and β -carotene supplementation and risk of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial in rural Bangladesh // Am. J. Clin. Nutr.— 2011.— Vol. 94 (6).— P. 1643—1649.

18. Cribby S., Taylor M., Reid G. Vaginal Microbiota and the Use of Probiotics // *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases.* – 2008. – Vol. 256. – P. 490.
19. Eschenbach D.A., Davick P.R., Williams B.L. et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis // *J. Clin. Microbiol.* – 1989. – Vol. 27. – P. 251–256.
20. Eschenbach D.A., Hillier S., Critchlow C. et al. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis // *Am. J. Obs. Gynecol.* – 1988. – Vol. 158. – P. 819–828.
21. Fang X., Li H., Diao Y. et al. Polymorphisms in the MTHFR, VDR, MMP-9 and IL- β genes and the risk of premature rupture of membranes // *Gynecol. Obs. Invest.* – 2010. – Vol. 70 (3). – P. 206–214.
22. French A.L., Adeyemi O.M., Agniel D.M. et al. The association of HIV status with bacterial vaginosis and vitamin D in the United States // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2011. – Vol. 20 (10). – P. 1497–1503.
23. Gardner H.L., Dukes C.D. *Haemophilus vaginalis* vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis // *Am. J. Obs. Gynecol.* – 1955. – Vol. 69 (5). – P. 962–976.
24. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H. et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 1, N 11. – P. 10.
25. Goffinet F., Maillard F., Mihoubi N. et al. Bacterial vaginosis: prevalence and predictive value for premature delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes // *Eur. J. Obs. Gynecol. Repro Biol.* – 2003. – Vol. 108. – P. 146–151.
26. Guo Y.L., You K., Qiao J. et al. Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection // *Int. J. STD AIDS.* – 2012. – Vol. 23 (8). – P. 581–584.
27. Hallen A., Jarstrand C., Pahlson C. Treatment of bacterial vaginosis with *Lactobacilli* // *Sex. Transm. Dis.* – 1992. – Vol. 19, N 3. – P. 146–148.
28. Hawes S.E., Hillier S.L., Benedetti J. et al. Hydrogen peroxide-producing *Lactobacilli* and acquisition of vaginal infections // *J. Inf. Dis.* – 1996. – Vol. 174. – P. 1058–1063.
29. Hillier S.L., Nugent R.P., Eschenbach D.A. et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 737–742.
30. Kirjavainen P.V., Laine R.M., Carter D.E. et al. Expression of anti-microbial defense factors in vaginalmucosa following exposure to *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 // *Int. J. of Prob. and Preb.* – 2008. – Vol. 3. – P. 99–106.
31. Lamont R.F., Duncan S.L., Mandal D., Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora // *Obs. Gynecol.* – 2003. – Vol. 101. – P. 516–522.
32. Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis // *Am. J. Obs. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 139–147.
33. Mania-Pramanik J., Kerkar S.C., Salvi V.S. Bacterial vaginosis: a cause of infertility? // *Int. J. STD AIDS.* – 2009. – N 20 (11). – P. 778–781.
34. Marrazzo J.M., Fiedler T.L., Srinivasan S. et al. Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis // *J. Inf. Dis.* – 2012. – Vol. 15, N 205 (10). – P. 1580–1588.
35. Marrazzo J.M., Thomas K.K., Fiedler T.L. et al. Risks for acquisition of bacterial vaginosis among women who report sex with women: a cohort study // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 15, N 5 (6). – e11139.
36. Marrazzo J.M., Thomas K.K., Agnew K., Ringwood K. Prevalence and risks for bacterial vaginosis in women who have sex with women // *Sex. Trans. Dis.* – 2010. – Vol. 37 (5). – P. 335–339.
37. Marrazzo Jeanne M. Elusive aetiology of bacterial vaginosis. Do lesbians have a clue? // *Sex. Trans. Inf.* – 2007. – Vol. 83. – P. 424–425.
38. MacPhee R.A., Hummelen R., Bisanz J.E. et al. Probiotic strategies for the treatment and prevention of bacterial vaginosis // *Expert Opin Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11 (18). – P. 2985–2995.
39. May A.D. Antonio, Lorna K. Rabe, Sharon L. Hillier. Colonization of the Rectum by *Lactobacillus* Species and Decreased Risk of Bacterial Vaginosis // *The J. of Inf. Dis.* – 2005. – Vol. 192. – P. 394–398.
40. Mbitzvo E.M., Msuya S.E., Stray-Pedersen B. et al. HIV seroprevalence and its associations with the other reproductive tract infections in asymptomatic women in Harare, Zimbabwe // *Int. J. STD AIDS.* – 2001. – N 12. – P. 524–531.
41. McGregor J.A., French J.L., Parker R. et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation // *Am. J. Obs. Gynecol.* – 1995. – Vol. 173. – P. 157–167.
42. McGregor J.A., French J.L., Seo K. Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis // *Am. J. Obs. Gynecol.* – 1993. – Vol. 169. – P. 463–466.
43. Mehta S.D. Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacteria vaginosis outcomes in women // *Sex. Trans. Dis.* – 2012. – Vol. 39 (10). – P. 22–830.
44. Mitchell C., Manhart L.E., Thomas K. et al. Behavioral predictors of colonization with *Lactobacillus crispatus* or *Lactobacillus jensenii* after treatment for bacterial vaginosis: a cohort study // *Inf. Dis. Obs. Gynecol.* – 2012. – Vol. 70. – P. 6540.
45. Morelli L., Zonenenschain D., Del Piano M., Cognein P. Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics // *J. of Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 38 (supp. 2). – P. S107–S110.
46. Noll K.S., Prichard M.N., Khaykin A. et al. The natural antimicrobial peptide subtilisin acts synergistically with glycerol monolaurate, lauric arginate, and ϵ -poly-L-lysine against bacterial vaginosis-associated pathogens but not human *Lactobacilli* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56 (4). – P. 1756–1761.
47. Pavlova S.I., Kilic A.O., Mou S.M., Tao L. Phage infection in vaginal *Lactobacilli*: an in vitro study // *Inf. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 5. – P. 36–44.
48. Pavlova S.I., Tao L. Induction of vaginal *Lactobacillus* phages by the cigarette smoke chemical benzofl[a]pyrene diol epoxide // *Mutat. Res.* – 2000. – Vol. 466. – P. 57–62.
49. Patterson J.L., Stull-Lane Ann., Girerd P.H., Jefferson Kimberly K. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterialvaginosis-associated anaerobes // *Microbiology.* – 2010. – Vol. 156. – P. 392–399.
50. Reid G., Beuerman D., Heinemann C., Bruce A.W. Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora // *FEMS Immunol. & Med. Microbiol.* – 2001. – Vol. 32, N 1. – P. 37–41.
51. Sanders M.E., Klaenhammer T.R. Invited review: the scientific basis of *Lactobacillus acidophilus* NCFM functionality as a probiotic // *J. Dairy Sci.* – 2001. – Vol. 84 (2). – P. 319–331.
52. Srinivasan S., Fredricks D.N. The Human Vaginal Bacterial Biota and Bacterial Vaginosis // *Interdiscip Perspect Infect Dis.* – 2008. – Vol. 75. – P. 0479.
53. Thoma M.E., Klebanoff M.A., Rovner A.J. et al. Bacterial Vaginosis Is Associated with Variation in Dietary Indices // *J. Nutr.* – 2011. – Vol. 141. – P. 1698–1704.
54. Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44 (suppl. 1). – S. 16–18.
55. Turovskiy Y., Sutyak N.K., Chikindas M.L. The etiology of bacterial vaginosis // *J. Appl. Microbiol.* – 2011. – Vol. 110 (5). – P. 1105–1128.
56. Ugwumadu A., Manyonda I., Reid F., Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 983–988.
57. Verstraelen et al. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour // *BMC Infectious Diseases.* – 2010. – Vol. 10. – P. 81.
58. Neggers Y.H., Nansel T.R., Andrews W.W. et al. Dietary

Intake of Selected Nutrients Affects Bacterial Vaginosis in Women // J. Nutr.— 2007.— Vol. 137 (9).— P. 2128—2133.
59. Yotebieng M., Turner A.N., Hoke T.H. et al. Effect of

consistent condom use on 6-month prevalence of bacterial vaginosis varies by baseline BV status // Trop. Med. Int. Health.— 2009.— Vol. 14.— P. 480—486.

П.В. Федорич¹, А.В. Примак², Т.С. Коновалова³

¹Українська військово-медична академія, Київ

²Клініка антістаріння «Медіком», Київ

³Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. Рациональная терапия и реабилитационные мероприятия по способу жизни пациенток

Обоснован комплексный метод лечения женщин, больных бактериальным вагинозом, который объединяет рациональную медикаментозную терапию и специальные реабилитационные мероприятия.

При обработке разрозненных литературных данных были использованы методы: историко-информационный; системного подхода и анализа.

Рациональная терапия бактериального вагиноза в современных условиях должна быть комплексной, поэтапной и индивидуализированной, с учетом определения качественного и количественного состава биотопа влагалища в каждом частном случае этого заболевания. Медикаментозное лечение должно проводиться при соблюдении пациентками специального образа жизни. Обоснованы рекомендации относительно половой жизни женщин, больных бактериальным вагинозом, которые включают длительное использование презервативов, и запрещение орального, орального, дигито-вагинального, анального секса; отказ от коитархе и использования сексуальных игрушек. Рекомендуются также уменьшение калорийности рациона за счет жиров и легкоусвояемых углеводов, прекращение или уменьшение интенсивности табакокурения.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, диагностика, лечение, микробиоценоз, способ жизни.

P.V. Fedorych¹, A.V. Prymak², T.S. Konovalova³

¹Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

²«Medicom» Hospital of anti-aging, Kyiv

³O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

A modern look at the problem of bacterial vaginosis. Rational therapy and rehabilitation measures concerning patients' lifestyle

Purpose of work — to ground a complex method of treating bacterial vaginosis which combines rational medicinal therapy and special rehabilitation measures concerning patients' lifestyle.

Historical-informational method and method of systemic approach and analysis were used for researching the literature.

Rational therapy of bacterial vaginosis at present must be complex, staged and individualized, with regard to the qualitative and quantitative composition of vagina biotope in every particular case of this disease. Medical treatment must be conducted in compliance with special lifestyles of patients. Recommendations are grounded by us regarding sexual life of women with bacterial vaginosis which include the use of contraceptives and prohibition of unisexual, oral, digito-vaginal, anal sex; waiver of coitarhae and use of sexual toys. It is also recommended to reduce caloric intake from fats and carbohydrates, as well as to quit or reduce the intensity of smoking.

Key words: bacterial vaginosis, diagnosis, treatment, microbiocenosis, lifestyle.

Дані про авторів:

Федорич Павло Володимирович, к. мед. н., доцент, начальник курсу дерматології та венерології, проф. кафедри військової загальної практики — сімейної медицини Української військово-медичної академії
E-mail: PVF9@meta.ua

Примак Андрій Володимирович, головний лікар Клініки антістаріння «Медіком»

Коновалова Тетяна Сергіївна, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Д.С. Поліщук^{1,2}, С.Й. Поліщук^{2,3}, С.А. Бондар², В.С. Комарніцька³

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

²Хмельницький обласний шкірно-венерологічний диспансер

³ПП «Дерматовенерологічний кабінет лікаря Поліщука С.Й.», Хмельницький

Поширеність паразитарних інвазій у пацієнтів зі шкірними захворюваннями

Проведено дослідження і лікування групи пацієнтів зі шкірними захворюваннями та супутніми паразитарними інвазіями, які ускладнюють перебіг шкірної патології. Включення до комплексного лікування протипаразитарних препаратів сприяє підвищенню ефективності терапії цієї категорії хворих.

Ключові слова

Токсокароз, токсоплазмоз, лямбліоз, аскаридоз, дерматози, протигельмінтні засоби.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі майже 5 млрд осіб хворіють на паразитарні захворювання, серед яких третє місце за поширеністю посідають гельмінтози. Тільки аскаридозом щороку заражаються 1,2 млрд осіб. У Європі гельмінтозом уражений кожен третій мешканець, а в Росії щорічно офіційно реєструється приблизно у 2 млн пацієнтів з гельмінтними інвазіями. В Україні щороку виявляють 300–400 тис. випадків захворювання, що неповною мірою відповідає дійсності, оскільки в українських аптеках реалізується 1–2 млн антигельмінтних препаратів на рік [4].

Водночас, на думку експертів ВООЗ, гельмінтози на сьогодні певною мірою стали «забутими хворобами», спостерігається недооцінювання їх медико-соціального значення [4, 13].

Відомо, що гельмінтози є причиною різних шкірних та алергійних захворювань, а також багатофункціональних розладів травної і нервової систем [4, 10]. Але часто ці патологічні стани помилково тлумачать як вияви інших хронічних захворювань [10, 13].

Гельмінтози вкрай негативно впливають на організм людини. Насамперед виявляється їх механічна дія, конкурентні взаємовідносини за живильні речовини з макроорганізмом, що призводить до розвитку полігіповітамінозу [4, 10, 12]. Через паразитування в організмі людини гельмінтів порушуються обмінні процеси, що сприяє ранньому старінню шкіри та всього організму [1, 13].

Відомо, що кишкові гельмінти змінюють хімізм у травному каналі (ТК) з порушенням складу нормальної кишкової мікрофлори, ускладнюють клінічну картину функціональних порушень ТК. Особливо це стосується впливу на рівень нормальної кишкової палички та вияву конкуренції за кисень між нею та гельмінтами [8, 10].

Імунітет при гельмінтозах характеризується слабким напруженням та низькою специфічністю. Імунологічні показники змінюються переважно на личинковій стадії розвитку паразита. На невеликі дози антигенів гельмінтів виробляються IgE та IgG, які не мають комплементзв'язувальних властивостей. Під впливом IgE активуються лаброцити та еозинофіли, що відіграють вагомий роль у боротьбі з гельмінтами. В подальшому антиген взаємодіє з антитілами, фіксованими на лаброцитах, що призводить до їх дегрануляції та вивільнення медіаторів запалення [4, 10].

Показовим тестом алергійних реакцій внаслідок гельмінтозів є еозинофілія. При первинній інвазії еозинофілію виявляють на 7–10-й день, при повторній — значно раніше. Кількість еозинофілів може сягати десятків тисяч у 1 мкл [13]. У пізніші періоди перебігу гельмінтозів, коли алергійні вияви хвороби зменшуються, вміст еозинофілів у периферичній крові нормалізується або лишається дещо підвищеним.

Алергійні реакції при багатьох гельмінтозах супроводжуються однотипними функціональними порушеннями, в патологічний процес залучаються усі системи організму, проте в різному ступені.

Вираженість гострої та хронічної фази алергійного запалення при гельмінтозах перебуває у складній багатопричинній залежності від кількості паразитів, частоти заражень, інтервалів між ними, індивідуальної реактивності організму хазяїна.

Водночас слід зауважити, що, незважаючи на розвиток імунних реакцій на його присутність, гельмінт здатний зберігатися в організмі тривалий час завдяки сильним імуносупресивним властивостям та спільним з хазяїном антигенам, втраті рецепторів, що забезпечують розвиток відповідних імунних змін. Отже, паразитарні захворювання пригнічують імунну відповідь, що призводить до розвитку вторинного стійкого імунодефіциту, який виявляється зниженням Т-хелперів, порушенням імунорегуляторного індексу (співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів), зниженням секреції IgA [1, 10].

Не можна залишати без уваги і проблему онкогенності паразитів, що стає дедалі актуальнішою. За даними багатьох авторів, понад 40 видів паразитів канцерогенні. Ще на початку ХХ століття було доведено роль шистосом у виникненні ракових пухлин печінки та сечового міхура. Існують дані про розвиток раку печінки на тлі ехінококозу та пухлин центральної нервової системи при токсоплазмозі [4].

Варто також зауважити, що клінічні вияви гельмінтозу неспецифічні. Часто у хворих реєструють астеноневротичний синдром, безсоння, дратівливість, синдром хронічної втоми, погіршення апетиту, міалгії, артралгії, субфебрилітет. Специфічними шкірними виявами є сухість, плямисто-папульозний висип, ексоріації стійкого характеру, що супроводжуються свербіжем.

Доведено зв'язок між кишковими протозоозами та atopічним дерматитом, екземою, кропив'янкою, вогнищевою депігментацією шкіри, aloпецією [4, 10, 22, 23].

Шкірні висипання та набряк у ділянках повік без зв'язку з прийомом їжі, бруднувато-сірувато-блакитний відтінок носо-губного трикутника, пігментації бокових поверхонь шиї та живота характерні при лямбліозі. Сухість шкіри ліктьових та гомілкових розгинальних поверхонь, лущення шкіри на кінчиках пальців кистей і ступень трактують як ознаку вторинного гіповітамінозу на тлі гельмінтозів. Важливою діагностичною ознакою, що вказує на вірогідність паразитарної інвазії, є скрегіт зубами та слинотеча — симптом мокрої плями на подушці уві сні. Часто в дітей з виявами глистяної інвазії є багатоформна ексудативна еритема та формування синдромів Стівенса—Джонсона і Лайєлла, які нерідко пов'язують з уживанням медикаментів, проте причиною може бути масовий розпад гельмінтів [4, 10, 13].

За даними літератури, найчастіше реєструють такі паразитарні захворювання, як токсокароз, лямбліоз, аскаридоз, токсоплазмоз.

Токсокароз — поширене зоонозне інфекційно-паразитарне захворювання, викликане личинками *Toxocara canis*, гельмінтами родини собачих (собаки, вовки, лисиці), що характеризується тяжким тривалим рецидивуючим перебігом, поліморфізмом клінічних ознак, пов'язаних з міграцією личинок гельмінтів, поліорганним ураженням, імунологічними порушеннями в організмі та несприятливим прогнозом щодо одужання [12, 19].

Для токсокар людина є екологічно глухим кутом, резервуаром для личинок, так званим паразитичним хазяїном, тому що в організмі людини з личинок дорослі паразити не утворюються. Зараження людини на токсокароз відбувається через ТК, частіше під час вживання сирого або недостатньо термічно обробленого м'яса, ураженого личинками токсокар (ковтанням інвазованих яєць токсокар), а також під час контакту із зараженою землею та хутром тварин. У проксимальному відділі тонкої кишки з яєць виходять личинки, які, проникаючи крізь слизову оболонку, з кровообігом потрапляють у тканини внутрішніх органів — печінку, легені, нирки, підшлункову залозу, головний мозок, очі, щитоподібну залозу, м'язи — цистують, оточуються запальним інфільтратом, утворюють гранульоми, зберігаючи життєздатність роками [12].

Під впливом різних респіраторних захворювань личинки активізуються та продовжують міграцію, зумовлюючи поліморфізм клінічних виявів тривалий час. У період міграції личинки спричинюють запальні зміни в судинах і тканинах (геморагії, некроз). Алергійні реакції клінічно виявляються набряком, еритемою, задухою. Головну роль в алергійних реакціях відіграють еозинофіли, проліферація яких регулюється Т-лімфоцитами за участю медіаторів запальних реакцій, що виділяються сенсibiliзованими лімфоцитами, нейтрофілами, базофілами. Екскреторно-секреторні антигени личинок викликають сенсibiliзувальну дію з розвитком алергійних реакцій негайного та сповільненого типів. На шкірі спостерігаються висипання у вигляді кропив'янки, набряку Квінке, екземи. Внутрішні органи — лімфаденопатія, збільшення печінки, іноді селезінки, абдомінальний біль у животі, нудота, блювання, діарея. Часто зустрічаються легеневі вияви — бронхіти, пневмонії. Також для токсокарозу характерними є ураження очей у вигляді змін у сітківці та кришталика [12].

Лямбліоз викликає *Lambliia intestinalis*, це хвороба з переважним ураженням кишечника та жовчовивідних шляхів. За даними ВООЗ, щороку лямбліозом заражуються 200 млн людей. Механізм передачі інвазії — фекально-оральний, у дитячих колективах — контактно-побутовий — через посуд, іграшки, меблі, воду [1, 3, 20].

До недавнього часу людину вважали єдиним резервуаром інфекції, однак було встановлено, що і свійські тварини (собаки, коти) можуть бути джерелом поширення найпростіших. Факторами ризику розвитку лямбліозу є гіповітамінози, харчування з переважанням у раціоні вуглеводів, дисбіоз кишечника, імунодефіцитні стани. Людина заражується, вживаючи воду та харчові продукти, інфіковані цистами лямблій.

Найпростіші проходять дві стадії розвитку: вегетативну і стадію цисти. Потрапляючи у травний канал, цисти не піддаються дії шлункового соку і проходять у дванадцятипалу кишку, а далі — в тонку. Під дією лужного соку дванадцятипалої кишки цисти утворюють вегетативну форму. «Найулюбленіше» місце лямблій — дванадцятипала кишка та верхній відділ тонкої кишки, де їх скупчується найбільша кількість. Із дванадцятипалої кишки лямблії можуть бути занесені в жовчовивідні шляхи, викликаючи дуодено-панкреато-біліарний рефлюкс [1, 4, 20].

Участь лямблій у генезі алергійних захворювань шкіри може бути зумовлена пошкодженням кишкової стінки, дією токсично-алергійних продуктів обміну паразитів на макроорганізми, внаслідок чого посилюються вияви харчової алергії, розвиваються гіперпродукція IgE та еозинофілія. У хворих з'являється висипка у вигляді почервоніння, сухості, вузликів висипань, лущення, кірки, ліхеніфікації [10, 13].

Аскаридоз — збудник круглих гельмінтів (*Ascaris lumbricoides*), який паразитує в тонкій кишці людини. Зараження відбувається під час ковтання яєць паразитів. Рухлива личинка, сформована в яйці, линяє і тільки тоді набуває інвазійних властивостей, після чого проникає в стінку кишки та кровеносні судини. Потім личинки гематогенно мігрують у печінку, легені, мозок тощо. Вони живляться за рахунок плазми крові та еритроцитів. У легенях личинки активно виходять в альвеоли, бронхіоли, рухаючись дрібними та великими бронхами за допомогою в'їчкового епітелію до ротоглотки, де відбувається ковтання мокроти з личинками. Потрапляючи у кишечник, личинки протягом 70–75 діб дозрівають. Людина, у якої паразитують самки та самці аскарид, є єдиним джерелом інвазії [1, 10, 15].

Токсикоалергійні реакції виникають у період міграції личинок як відповідь на сенсibiliзацію продуктами їх обміну та розпаду. У стінці кишки утворюються еозинофільні інфільтрати, у легенях — крововиливи з кровохарканням після розриву капілярів. Тяжкі вияви хвороби спостерігаються у разі проникнення аскарид у печінку, підшлункову залозу, шлунок, у деяких випадках може виникати непрохідність кишечника, створюються умови для приєднання бактеріальної інфекції з розвитком ускладнень гнійного характеру (абсцеси, холангіти, панкреатит) [13].

Клінічні вияви аскаридозу залежать від локалізації паразитів. У клінічному перебігу аскаридозу виділяють дві фази: ранню (міграційну) та пізню (кишкову). У ранній фазі клінічні вияви — це зміни на шкірі у вигляді плям, папул, пухирів, еритеми на обличчі та тулубі, мілких пухирців з прозорою рідиною на кистях і ступнях. Іноді у хворих з'являються сухий кашель, мокрота жовтогарячого кольору, недомагання, втома. У пізній фазі виникає нападоподібний біль у животі, епігастральний та навколо пупа, проноси та закрепи. Зміни з боку очей — розширені зіниці, анізокорія, амбліопія. З боку нервової системи — головний біль, запаморочення, розумова втома, істерія, безсоння. Основними виявами астеноневротичного синдрому в пацієнтів до 7 років є порушення сну, дратівливість, неспокій, «мармуровість» долонь, пітливість волосистої частини голови, блідість шкіри, синці під очима. У школярів переважають вегетативні дисфункції: гіпергідроз, головний біль, тахікардія або брадикардія. У хворих на аскаридоз у крові виявляють незначний лейкоцитоз, еозинофілію, іноді підвищену ШОЕ [4, 13].

Токсоплазмоз належить до найбільш небезпечних для людини та значно поширених на земній кулі зоонозів. Навіть низькі показники частоти маніфестних форм (1–5 % інфікованих) зумовлюють велику кількість випадків токсоплазмозу в різних країнах [8, 17, 18].

Токсоплазмоз посідає одне з провідних місць серед інфекційних причин перинатальної патології, мертвородження, ураження ЦНС, очей, увеїту, хоріоретиніту, облісіння, лімфаденопатії, запальних процесів внутрішніх органів невстановленого генезу [18]. Шляхи інфікування людини: трансплацентарний, пероральний, перекутантний.

Збудник токсоплазмозу — *Toxoplasma gondii*. Це облігатний внутрішньоклітинний паразит, що належить до тканинних цистоутворюючих кокцидій, здатний паразитувати в організмі людини і тварин практично в усіх органах та тканинах. Токсоплазми розвиваються зі зміною хазяїна,

кінцевим хазяїном є кішка та інші представники родини котячих. Проміжні: ссавці — домашні тварини, свині, вівці, кролі, дикі тварини, птахи (кури). Проміжні хазяї, зокрема і людина, можуть заражатися або спорозоїтами зі спорувольованих ооцист, які потрапляють у ґрунт з фекаліями кішки, або цистозоїтами із цист, що містяться в тканинах інших проміжних хазяїв, у разі вживання людьми м'яса недостатньо термічно обробленого, або ендозоїтами (проникнення крізь ушкоджену шкіру під час оброблення туш інвазованих тварин) [18].

В організмі людини спорозоїти, цистозоїти і ендозоїти активно проникають в епітеліальні клітини тонкої кишки, де розмножуються, потім потрапляють у лімфатичні вузли, а з них із плинном лімфи — у кров, далі в лейкоцити крові та мігрують з ними в різні тканини і органи [17, 18].

Токсоплазми чинять цитогенну дію на клітину, і в місці їх проникнення утворюються гранульоми. Розвивається некроз, у цих ділянках випадають солі кальцію — утворюються характерні для токсоплазми кальцифікати.

Розрізняють природжений та набутий токсоплазмоз. Набутий токсоплазмоз поділяють на гострий, підгострий, хронічний, інпапаратний (субклінічний) та носійство. Характерні ознаки гострого токсоплазмозу: інкубаційний період у середньому становить два тижні, початок захворювання поступовий з появи неспецифічних симптомів — загальна слабкість, нездужання, біль у м'язах, втома, збільшення шийних лімфовузлів, короткотермінова розеолезно-папулезно-на висипка, гепатолієнальний синдром. Ускладненнями гострого токсоплазмозу є енцефаліт, міокардит, хоріоретиніт, ентероколіт, пневмонія.

Хронічний токсоплазмоз — тривалий процес із загальноінфекційним синдромом та органом ураження різного ступеня вираженості. Характерні ознаки хронічного токсоплазмозу: тривала субфебрильна температура (місяцями), астенія, генералізоване збільшення лімфатичних вузлів, арахноїдит, гіпертензійний та дієнцефальний синдроми, вегето-судинні порушення, міокардит, специфічні токсоплазмові сальпінгофорити, які призводять до первинного та вторинного безпліддя, спостерігається значне випадіння волосся. Слід зауважити, що при хронічному токсоплазмозі не буває ізольованого ураження якогось одного органа, можна сказати, що відбувається органне ураження на тлі загального процесу.

Клінічна картина як природженого, так і набутого токсоплазмозу різноманітна, що викликає діагностичні труднощі і призводить до пізнього початку лікування. Діагностика токсоплазмозу має бути комплексною, враховувати клінічні ви-

яви хвороби і результати лабораторних досліджень. Лікування хворих на ускладнений токсоплазмоз та подальше диспансерне спостереження проводять спеціалісти залежно від характеру патології, що переважає. У разі потреби хворих госпіталізують у стаціонар відповідного профілю (інфекційне, неврологічне, офтальмологічне, акушерсько-гінекологічне, дитяче) [8, 9, 18].

На сьогодні гельмінтози є одним із захворювань з найнижчим рівнем діагностики. Остаточний діагноз гельмінтозу та протозоозу встановлюють у разі виявлення збудника або його серологічного маркера. Низький рівень захворюваності найбільш масовими гельмінтозами в нашій країні констатують на тлі значного зменшення кількості діагностичних досліджень у зв'язку з недосконалістю відомих методів (товста крапля, мазок фекалій за Като, формаліно-ефірне осадження) [4, 18].

На думку деяких авторів, мікроскопічні методи дослідження значною мірою суб'єктивні, багато залежить від правильності проведення усіх його етапів [4, 10, 18]. Є дані, які свідчать, що частота реєстрації позитивних результатів під час використання мікроскопічного методу невисока (2,1 %), а ефективність не перевищує 50 % [4, 12, 17]. Так, інформативність традиційного дослідження нативного калу не перевищує 12–20 %, оскільки знайти яйця паразитів під мікроскопом можна, якщо гельмінти відкладуть яйця в період дослідження. Точнішим є серологічний метод діагностики, інформативний на пізніх стадіях захворювання, з його використанням діагноз гельмінтозу можна встановити у 60 % випадків [5, 14].

Метою дослідження було встановлення поширеності паразитарних інвазій серед пацієнтів зі шкірними захворюваннями та застосування протипаразитарного лікування в поєднанні зі стандартною терапією.

Матеріали та методи

У 255 осіб віком від 1 до 79 років проведено непорівняльне дослідження, під час якого на підставі даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного обстежень встановлювався дерматологічний діагноз та виявлялася супутня паразитарна інвазія.

Зважаючи на більшу інформативність використано імуноферментні методи: тест-системи (ІФА) (виробник НПО «Вектор-Бест», Новосибірськ) з виявленням антитіл (IgA, IgM, IgG) до антигенів лямблій, аскарид, токсокар, токсоплазм у сироватці крові пацієнтів та індексу авідності до токсоплазм (авідність — характеристика міцності зв'язування специфічних антитіл із відповідними антигенами).

Таблиця 1. Результати дослідження щодо паразитарної інвазії у пацієнтів зі шкірними захворюваннями

Шкірні захворювання	Обстежені (n = 255)	Інвазовані (n = 191)	Питома вага інвазованих, %
<i>Алергодерматози:</i>			
Хронічна ідіопатична кропив'янка	25	22	88,0
Атопічний дерматит	21	17	81,0
Екзема	20	14	70,0
Токсикодермія	8	5	62,5
Нейродерміт	8	6	75,0
<i>Захворювання придатків шкіри:</i>			
Вогнищева алопеція	27	25	92,6
Себорейний дерматит	8	6	75,0
Демодекоз	26	17	65,4
Вугрова хвороба	20	12	60,0
<i>Захворювання з порушенням пігментації шкіри:</i>			
Вітиліго	10	5	50,0
<i>Папуло-сквамозний дерматит:</i>			
Псоріаз	22	11	50,0
Мікози			
Кандидоз шкіри	10	8	80,0
Інші захворювання*	50	43	86,0

Примітка. * Свербіць, кератодермія, червоний плескатий лишай, поверхневий хронічний глосит.

Усім пацієнтам до початку лікування та через 25–30 днів після його завершення проводили дерматологічний огляд та повторне лабораторне дослідження. Ефективність терапії оцінювали за динамікою регресу симптомів шкірного захворювання.

У разі виявлення позитивних результатів щодо токсоплазмозу пацієнтів направляли до інфекціоніста для встановлення діагнозу токсоплазмозу та лікування.

Результати та обговорення

Протягом 2012 року під спостереженням і лікуванням перебували 255 хворих: 66 (26 %) чолові-

ків, 120 (47 %) жінок, 69 (27 %) дітей (до 14 років) та підлітків (14–18 років).

До групи дослідження, сформованої методом випадкової вибірки, увійшли хворі з різними шкірними захворюваннями (табл. 1). Для підтвердження наявності/відсутності паразитарної інвазії всім хворим, які звернулися на амбулаторний прийом до шкірно-венерологічного закладу, було проведено лабораторне обстеження крові методом ІФА з визначенням імуноглобулінів IgA, IgM, IgG до токсокар, лямблій, аскарид, токсоплазм. За результатами дослідження паразитарні інвазії (токсокароз, лямбліоз, аскаридоз, токсоплазмоз) виявлено у 191 (75 %) пацієнта.

Таблиця 2. Види паразитарної інвазії у дерматологічних хворих

Шкірні захворювання	Паразитарні захворювання					Разом	Питома вага, %
	Токсокароз	Аскаридоз	Лямбліоз	Токсоплазмоз			
<i>Алергодерматози:</i>							
Хронічна ідіопатична кропив'янка	16	13	16	2	47	13,8	
Атопічний дерматит	6	4	10	1	21	6,2	
Екзема	8	5	7	-	20	5,8	
Токсикодермія	6	3	4	-	13	3,8	
Нейродерміт	5	1	5	-	11	3,2	
<i>Захворювання придатків шкіри:</i>							
Вогнищева алопеція	19	6	17	17	59	17,3	
Себорейний дерматит	13	4	12	-	29	8,5	
Демодекоз	8	8	11	2	29	8,5	
Вугрова хвороба	9	3	15	-	27	7,8	
<i>Захворювання з порушенням пігментації шкіри:</i>							
Вітиліго	5	5	5	-	15	4,4	
<i>Папуло-сквамозний дерматит:</i>							
Псоріаз	3	4	2	2	11	3,2	
<i>Мікози</i>							
Кандидоз шкіри	4	2	2	1	9	2,6	
Інші захворювання*	20	12	16	3	51	14,9	
Разом	122	70	122	28	342	100	

Примітка. *Свербець, кератодермія, червоний плескатий лишай, поверхневий хронічний глосит.

Аналіз даних табл. 1 дає підстави зробити висновок, що найбільше інвазовані паразитами хворі з такими дерматологічними захворюваннями, як алопеція (92,6 %), кропив'янка (88 %), атопічний дерматит (81,0 %), кандидоз шкіри (80 %), а також себорейний дерматит та нейродерміт (по 75 %).

Дані щодо поширеності паразитарних інвазій у дерматологічних хворих наведено в табл. 2.

Встановлено, що загальна кількість лабораторно підтверджених паразитарних інвазій (342)

в 1,3 разу перевищувала кількість дерматологічних хворих (191) за рахунок поєднання інвазій, зокрема виявлення в одного пацієнта одночасно 2–3 паразитарних захворювань (у кожному другому випадку).

Із табл. 2 видно, що найбільша питома вага за кількістю поєднаних паразитарних інвазій припадає на такі захворювання, як вогнищева алопеція (17,3 %) та хронічна ідіопатична кропив'янка (13,8 %). Мікст-інвазії також виявляли при себорейному дерматиті (8,5 %) і демодекозі (8,5 %), а

також при вугровій хворобі та atopічному дерматиті (7,8 і 6,2 % відповідно).

За результатами аналізу поширеності паразитарних інвазій у дерматологічних хворих (див. табл. 2) з'ясовано, що в пацієнтів з діагнозом вогнищевої алопеції найчастіше виявлялися такі паразити, як токсоплазми, токсокар, лямблїї, рідше — аскариди, а з діагнозом хронічної ідіопатичної кропив'янки — токсокар і лямблїї. Характерними для себорейного дерматиту є токсокар та лямблїї, а також аскариди, при atopічному дерматиті, вугровій хворобі, демодекозі переважають лямблїї. Серед інших дерматологічних захворювань у 15 % випадків переважає токсокар і лямблїї.

Клінічні вияви у цієї групи дерматологічних хворих характеризувалися вираженим нестерпним свербіжем, значними набряками, почервонінням, поширеними уртикарно-папульозними висипаннями. Також у пацієнтів з atopічним дерматитом, нейродермітом, свербіжем були вираженими сухість, лущення шкіри, ліхеніфікації, екскоріації та кірки в ділянках ураження. Реєструвалися порушення сну, психоемоційні розлади. В більшості випадків клінічні вияви дерматозів були тривалими та не піддавалися стандартним схемам лікування.

Заслуговує уваги те, що в деяких хворих, які неодноразово стаціонарно лікувалися в алерголога, гастроентеролога, дерматолога з приводу хронічної ідіопатичної кропив'янки, мікробної екземи, після курсу відповідної терапії ознаки захворювання не зникали, однак їх не обстежували на паразитарні хвороби.

Пацієнтам із захворюваннями шкіри та паразитарними інвазіями було проведено лікування з приєднанням до стандартної терапії згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 08.05.2009 № 312 антипаразитарних препаратів, гепатопротекторів, ферментних засобів, що поліпшують процеси травлення, пребіотиків-сорбентів, що сприяло підвищенню ефективності лікування, зниженню кількості побічних явищ, поліпшенню моторики кишечника і жовчовиділення.

У разі виявлення паразитарних інвазій у хворих зі шкірною патологією у комплексній терапії використано такі препарати.

Альбендазол — протипаразитарний препарат широкого спектра дії, ефективний при кишкових нематодах, а також ларвальних (личинкових) формах цестодозів. Його призначали пацієнтам у дозі 10 мг на 1 кг маси тіла для лікування токсокарозу протягом 14 днів, аскаридозу — протягом 5 днів.

Хворим на аскаридоз дітям та підліткам призначали антигельмінтний засіб пірантел, який паралізує гельмінтів блокуванням нервово-

м'язової системи, внаслідок чого вони виводяться з організму людини з калом. Діти віком до 6 років приймали пірантел у вигляді суспензії — 1 мірна ложка суспензії на 10 кг маси тіла за один прийом; віком від 6 до 18 років — 1 таблетка (125 мг) на 10 кг маси тіла; дорослим з масою тіла до 75 кг — 6 таблеток по 125 мг або 3 таблетки по 250 мг; дорослим з масою тіла понад 75 кг — 4 таблетки по 250 мг. Прийом одноразовий незалежно від їди та часу доби.

Пацієнтам з лямбліозом призначали антипротозойний, антибактеріальний засіб орнідазол. Дорослі та діти з масою тіла понад 35 кг приймали по 3 таблетки одноразово увечері, діти з масою тіла менше як 35 кг — одноразово 40 мг/кг маси тіла на добу. Тривалість лікування становила 1–2 дні.

Після стандартного лікування із включенням протипаразитарних препаратів через 25–30 днів хворим проводили повторне лабораторне дослідження (методом ІФА) на наявність/відсутність виявленої попередньо інвазії. Інвазії після першого курсу терапії не було у 162 пацієнтів (85 %), інші 30 обстежених мали позитивні результати лабораторних досліджень. Найбільша питома вага позитивних результатів припала на токсокароз — 22 (73,3 %) особи та лямбліоз — 8 (26,7 %). У цих випадках хворим призначено додатково відповідні протипаразитарні препарати та контрольний лабораторний аналіз через 25–30 днів. Під час повторного обстеження методом ІФА з визначенням специфічних імуноглобулінів у хворих після другого курсу лікування індекс активності антитіл до зазначених паразитів реєструвався в межах норми.

Аналіз результатів ефективності терапії із включенням протипаразитарних засобів у комплексне лікування обстежених хворих на хронічні дерматози із супутньою паразитарною інвазією визначає повне зникнення астеноневротичного синдрому та значне покращання індексу якості життя хворих DLQI, що відповідає його середньому зниженню з 25,6 до 6,5 бала. Терміни тривалості лікування скорочуються у середньому на 3–5 днів у хворих на себорейний дерматит, демодекоз, вугрову хворобу, кропив'янку та 5–6 днів у хворих на atopічний дерматит, екзему, нейродерміт, токсикодермію.

У всіх обстежених із супутнім діагнозом паразитарної інвазії клінічне одужання настало у 70 % випадків, значне поліпшення — у 15 %, поліпшення — у 8 %, не досягнуто ефекту у 7 % хворих.

Висновки

Частота паразитарних інвазій у пацієнтів зі шкірною патологією є досить високою. Тому проблема удосконалення діагностики та лікування

шкірних захворювань у поєднанні з токсокарозом, аскаридозом, лямбліозом, а також токсоплазмозом на лишається актуальною. У разі правильного вибору та дозування протипаразитарних препаратів у комплексній терапії можна досягти високої ефективності.

Лікарям-дерматовенерологам у випадках стійкої тривалої рецидивної клінічної картини

дерматологічних захворювань важливо призначати хворим дослідження сироватки крові методом імуноферментного аналізу з визначенням специфічних антитіл до паразитарних інвазій та за позитивних результатів застосовувати одночасно зі стандартним лікуванням протипаразитарні препарати, що підвищить ефективність терапії.

Список літератури

- Алешина Р.М., Лейкина В.В., Руденко В.А. и др. Аллергия к гельминтам: клинико-параклинические аспекты // Астма та алергія.— 2008.— № 3—4.— С. 23—26.
- Андрейчин М.А., Шкільна М.І. Вплив інвазії лямбліями на перебіг кропив'янок // Дерматол. та венерол.— 2008.— № 4 (42).— С. 22—25.
- Бодня І.П., Лавриненко М.В., Повгородня О.І. Орнідазол сучасний перспективний препарат у лікуванні хворих на демодекоз і лямбліоз // Інфекц. хвороби.— 2007.— № 2.— С. 31—37.
- Бодня Е.И., Бодня И.П. Клинико-иммунологические аспекты паразитарных болезней // Клінічна імунол., алергол., інфектол.— 2007.— № 3 (08).— С. 18—23.
- Вансева Ж.П., Комарова М.В., Ткаченко Е.И. Использование иммуноферментного метода с целью диагностики лямблиоза у пациентов с кожными проявлениями // Клин. лабор. диагностика.— 2009.— № 3.— С. 49—53.
- Васильева Н.А., Шкільна М.І. Застосування мератину в комплексному лікуванні хворих на алергодерматози із супутнім лямбліозом // Інфекц. хвороби.— 2009.— № 1.— С. 45—47.
- Васюкова М.М., Починок Т.В., Казакова Л.М. та ін. Тактика лікаря щодо діагностики та лікування токсокарозу у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2005.— № 5.— С. 49—52.
- Вовк Л.М. Токсоплазмозова інфекція у вагітних: діагностика та лікування // Медицинские аспекты здоровья у женщин.— 2005.— № 2.— С. 51—56.
- Дзущева Г.Ю. Особенности диагностики токсоплазмоза у беременных // Лечащий врач.— 2011.— № 11.— С. 24—26.
- Зайков С.В. Взаимоотношения между гельминтозами и аллергическими заболеваниями: лекция // Новости фарм. и мед. алергол., пульмонол., иммунол.— 2009.— № 295.— С. 32—40.
- Корнева В.В., Курило Л.В., Козачук В.Г. и др. Оценка эффективности энтеросорбента атоксила в комплексном лечении аскаридоза у детей // Совр. педиатрия.— 2011.— № 3 (37).— С. 69—72.
- Крамарев С.А., Ершова И.Б., Бондаренко Г.Г. Гельминтозы у детей и подростков.— Киев— Луганск: Луганский государственный медицинский университет, 2006.— 128 с.
- Крамарев С.А. Гельминты и аллергия. Современные подходы к лечению гельминтозов у детей // Здоровье ребенка.— 2008.— № 4 (13).— С. 81—83.
- Кривоустов С.П., Щербинская Е.Н., Логинова И.А. Гельминтозы в клинической педиатрии: вопросы диагностики, терапии, профилактики // Здоровье ребенка.— 2011.— № 4 (31).— С. 71—75.
- Кузнецов С.В. Эффективность энтеросорбента белый уголь в комплексной терапии гельминтозов у детей // Здоровье ребенка.— 2010.— № 4 (25).— С. 43—46.
- Кузьмин В.Н. Современные аспекты диагностики и лечения токсоплазмоза // Медицинская помощь.— 2009.— № 2.— С. 9—13.
- Марданлы С.Г. Разработка и испытания новых иммуноферментных тест-систем для диагностики токсоплазмоза // Клин. лабор. диагностика.— 2009.— № 2.— С. 37—38.
- Пипа Л.В. Лабораторна діагностика природженого та набутого токсоплазмозу у дітей // Лаб. діагностика.— 2006.— № 2.— С. 66—74.
- Соколов В.Н., Костишин А.Ф., Чебон Н.В. Случай диагностики токсокароза // Променева диагностика, променева терапія.— 2008.— № 3—4.— С. 92—94.
- Хворостинка В.Н., Журавлёва Л.В., Силиванова Л.И. и др. К вопросу о диагностике и лечении лямблиоза // Ліки України.— 2009.— № 6 (132).— С. 55—58.
- Crosignani A., Battezzati P.M., Invernizzi P. et al. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis // World J. Gastroenterol.— 2008.— Jun 7; 14 (21).— P. 3313—3327.
- Mao X.Q., Sun D.J., Miyoshi A. et al. The link between helminthic infection and atopy // Parasitol. Today.
- The international Study of Asthma & Allergens in Childhood (ISAAC) steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis & atopic eczema // Lancet.— 1998.— Vol. 105.— P. 1225—1232.

Д.С. Полищук^{1,2}, С.И. Полищук^{2,3}, С.А. Бондарь², В.С. Комарницкая³

¹Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

²Хмельницкий областной кожно-венерологический диспансер

³ЧП «Дерматовенерологический кабинет врача Полищука С.И.», Хмельницкий

Распространенность паразитарных инвазий у пациентов с кожными заболеваниями

Проведено исследование и лечение группы пациентов с кожными заболеваниями и сопутствующими паразитарными инвазиями, которые осложняют течение каждой патологии. Включение в комплексное лечение противопаразитарных препаратов способствует повышению эффективности терапии данной категории больных.

Ключевые слова: токсокароз, токсоплазмоз, лямблиоз, аскаридоз, дерматозы, противогельминтные средства.

D.S. Polishchuk^{1,2}, S.Y. Polishchuk^{2,3}, S.A. Bondar², V.S. Komarnitska³

¹*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya*

²*Khmelnysky Dermatovenerologic Regional Dispensary*

³*PI «Dermatovenereal doctor's office Polishchuk S.Y.», Khmelnytsky*

The prevalence of parasitic invasions among patients with skin diseases

The investigation and treatment of patients with skin diseases and concomitant parasitic invasions that aggravate the course of the skin disease are conducted. The inclusion of antiparasitic drugs in the comprehensive treatment enhances the effectiveness of therapy in these patients.

Key words: toxocarasis, toxoplasmosis, lambliasis, ascariasis, skin diseases, anthelmintic agents.

Дані про авторів:

Поліщук Дмитро Степанович, лікар-дерматовенеролог Хмельницького обласного шкірно-венерологічного диспансеру, аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова 29009, м. Хмельницький, вул. Івана Франка, 13. E-mail: polischuk@svitonline.com

Поліщук Степан Йосипович, лікар-дерматовенеролог Хмельницького обласного шкірно-венерологічного диспансеру

Бондар Сергій Анатолійович, д. мед. н., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

Комарніцька Віра Степанівна, лікар-дерматовенеролог ПП «Дерматовенерологічний кабінет лікаря Поліщука С.Й.»

П.В. Чернышов

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Укусы иксодового клеща и болезнь Лайма в практике дерматовенеролога

В статье освещены вопросы эпидемиологии и этиологии болезни Лайма, профилактики укусов иксодовых клещей, переносящих возбудителя этого заболевания — *Borrelia burgdorferi*, а также представлены различные методы удаления их из кожи. Описаны диагностические методы и клинические проявления различных стадий болезни Лайма и лечения этого заболевания.

Ключевые слова

Иксодовый клещ, болезнь Лайма, профилактика, лечение.

Болезнь Лайма (Лайм-боррелиоз) — инфекционное заболевание, возбудителем которого являются спирохеты *Borrelia burgdorferi*. Спирохеты *Borrelia burgdorferi* могут передаваться человеку при укусе клеща, зараженного этими микроорганизмами [8].

Первое описание «мигрирующей эритемы» и возможность ее связи с укусами клещей прозвучало в докладе доктора Афзелиуса в 1909 году на конференции Шведского дерматологического общества и было опубликовано в 1921 году [10]. В 1975 году Ален Стир с коллегами выявили неизвестное ранее заболевание у детей из городка Лайм (США) [17], откуда и произошло название «болезнь Лайма». В 1978 году Ален Стир предположил связь этого заболевания с укусами клещей. Однако спирохетозная этиология болезни Лайма была подтверждена лишь в 1981 году, когда возбудителя обнаружил американский ученый В. Бургдорфер, в честь которого позже спирохета и получила название *Borrelia burgdorferi*. Сначала боррелия была выделена из организма клеща-переносчика, а затем — из элементов кожной сыпи и из крови больного человека [18].

Borrelia burgdorferi — грамотрицательный ДНК-содержащий микроорганизм, относится к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaceae*, роду *Borrelia*.

Возбудители болезни Лайма, как и другие боррелии, высокочувствительны к различным дезинфицирующим средствам, не выживают во внешней среде вне живого организма [1].

В настоящее время Лайм-боррелиоз является самым распространенным из векторных (с участием биологических переносчиков) заболеваний в Европе и США. Его переносчиками являются клещи рода *Ixodes*, которые передают инфекцию млекопитающим. В Европе наиболее эндемичными регионами считаются Австрия, Словения, Швеция и Чехия (заболеваемость может возрастать до 100 случаев на 100 тыс. населения) [7]. В северо-восточных штатах США, где заболеваемость особенно высока, количество инфицированных нимф клещей *Ixodes scapularis* достигает 20–35 % [2]. Болеют преимущественно люди с белым цветом кожи [8]. Украина также входит в зону риска [1]. Согласно данным сайта Министерства здравоохранения Украины, в 2009 году было зарегистрировано 979 случаев болезни Лайма. Заболеваемость составила 2,12 на 100 тыс. населения. [14]. В обзоре литературы, посвященном болезни Лайма, упоминается об исследованиях степени зараженности *Borrelia spp.* клещей рода *Ixodes* в Киеве и его окрестностях, которые показали высокий уровень дискордантности — от 17,3 до 100 %, что нивелирует их информативность [3]. Основной переносчик болезни Лайма в нашей стране — европейский лесной клещ *Ixodes ricinus*. Наиболее активны *Ixodes ricinus* в Украине весной (май–июнь) и отчасти осенью (сентябрь) [3].

Укус клеща безболезнен. Пациенты могут не распознать клеща и принять его за новообразование или другие заболевания. Малые размеры клещей, особенно нимф, даже насосавшихся

крови, могут затруднять диагностику. В этом случае существенную роль может играть дерматоскопия. Кроме того, дерматоскопия после извлечения клеща позволяет убедиться в том, что удалены все его части. Вокруг места укуса клеща в некоторых случаях развивается уртикарная реакция, что не обязательно свидетельствует о заражении, это может быть просто воспалительная реакция на укус [2, 4, 16].

Иксодовые клещи обитают на растениях. Их особенно много в лесу, в высокой траве, в кустарнике. На песчаном побережье этих клещей нет. Людей клещи обычно поражают на зараженных этими насекомыми участках леса [2, 4]. *Borrelia burgdorferi* проникает в организм человека после укуса нимфы или, что случается реже, взрослого клеща. При этом пациенты не всегда могут указать на предшествующий заболеванию укус клеща. Риск заболевания тем выше, чем больше распространенность иксодовых клещей, особенно тех видов, которые переносят *Borrelia burgdorferi*. После укуса клеща инкубационный период при Лайм-боррелиозе составляет от 1 до 36 дней (в среднем 9 дней) [2, 8].

Внедрившись в организм человека, *Borrelia burgdorferi* мигрирует в толще кожи. Некоторые исследователи предполагают, что *Borrelia burgdorferi* обладает тропностью к коже, нервной системе и суставам [2].

Как и сифилис, болезнь Лайма поражает многие системы органов, протекает стадийно и имитирует ряд других заболеваний.

Стадия 1: имеется расширяющееся пятно, напоминающее мишень (мигрирующая эритема), развиваются гриппоподобные симптомы, включая лихорадку, головную боль и артралгии.

Стадия 2: появляются симптомы поражения сердечно-сосудистой и нервной систем.

Стадия 3: стойкий артрит и хроническая неврологическая симптоматика.

Лайм-боррелиоз в 75 % случаев начинается с появления высыпаний в виде мигрирующей эритемы, которая возникает на месте укуса клеща вскоре после инокуляции. Мигрирующая эритема представляет собой ярко-красное, постепенно увеличивающееся в размере высыпание. Она начинается с маленькой папулы с медленно растущим кольцом эритемы, которая исчезает через 2–3 нед, оставляя бледно-лиловую или телесного цвета поверхность. Пятно в некоторых случаях достигает 10 см и более. Расширяющаяся граница мигрирующей эритемы может быть слегка приподнятой. Мигрирующая эритема имеет любую локализацию. У взрослых мигрирующая эритема чаще всего локализуется на нижних конечностях, а у детей также в области головы и шеи [8, 9, 12].

После гематогенной диссеминации в коже могут возникать вторичные поражения. Множественные вторичные поражения отмечаются в 40 % случаев и имеют сходство с мигрирующей эритемой, однако они меньше, реже мигрируют и имеют выраженную индурацию в центре. К поздним кожным проявлениям Лайм-боррелиоза относятся лимфоцитомы кожи и хронический атрофический акродерматит [8, 9].

Диагноз ранней стадии болезни Лайма устанавливается на основании патогномичного признака — мигрирующей эритемы. Лабораторные тесты для подтверждения диагноза следует проводить в случае спонтанного разрешения эритемы и атипичных высыпаний на коже. В первую очередь рекомендуют проводить непрямую иммунофлюоресценцию (ИФА) и иммуноферментный анализ. Результаты лабораторных исследований следует интерпретировать с осторожностью, так как наличие антител к боррелиям подтверждает, что инфекция была, но не указывает на ее активную фазу. С другой стороны, отрицательные результаты серологических тестов не исключают возможности наличия инфекции [19]. Необходимо отметить, что первое проявление Лайм-боррелиоза — мигрирующая эритема — возникает на 2–30-й день после укуса клеща, а антитела к боррелиям появляются приблизительно на 2–4-й неделе после укуса. Таким образом, на ранней стадии болезни Лайма результаты серологического обследования могут быть отрицательными. Считается, что диагноз ранней стадии Лайм-боррелиоза с мигрирующей эритемой не требует лабораторного подтверждения.

В то же время на поздних стадиях заболевания лабораторное подтверждение является необходимым [11, 12].

При проведении серологического обследования на наличие болезни Лайма нужно также учитывать возможность перекрестного реагирования с возбудителем сифилиса — бледной трепонемой, что имеет важное практическое значение [19].

Меры неспецифической профилактики при пребывании в лесу предусматривают ношение защитной одежды с плотно прилегающими манжетами и воротником, а также головного убора и одежды с длинными рукавами, заправку брюк в носки и обувь, что может предотвратить попадание клеща на кожу. Также рекомендуется использование репеллентов, которые наносят на одежду и открытые участки кожи.

Клещ ищет для присасывания на теле место с тонкой кожей и прилежащими сосудами, чаще это подмышечные, паховые, заушные складки, волосистая часть головы. Передача *B. burgdorferi*

от инфицированного клеща к человеку происходит в течение 2–3 дней от момента контакта клеща с кожей. Удалять клещей с кожи желательнее в медицинском учреждении с последующим наблюдением за пациентом. Удаление клещей требует осторожности, это следует делать пинцетом с суженными концами, чтобы в коже не остался ротовой аппарат этих паразитов.

При удалении клеща важно также учитывать возможность передачи инфекции. Различные методы, которые могут стимулировать клеща к выделению своей пищи или инфицированной слюны в тело хозяина, могут повысить вероятность заражения. В этой связи следует обратить внимание на некоторые различия в рекомендациях отечественных и зарубежных специалистов. Так, отечественные рекомендации предусматривают обильное смазывание пораженного участка вазелином, растительным маслом (при этом затрудняется доступ кислорода клещу) [1, 3], а зарубежные — не рекомендуют использование вазелина или других домашних средств [8, 13].

Из-за неправильного или грубого захвата клеща части «головы» и ротового аппарата этого паразита могут остаться в коже. Это приводит к вторичному инфицированию и повышает риск передачи Лайм-боррелиоза. Удалять клеща следует в резиновых перчатках, чтобы избежать попадания инфекции на кожу рук.

Необходимо пинцетом аккуратно перевернуть клеща на спину, захватив его тело как можно ближе к поверхности кожи. Затем медленно вытянуть клеща. Отечественные специалисты рекомендуют делать это осторожными вращательными движениями против часовой стрелки [1] или расшатыванием [3]. В то же время специалисты Центра по контролю за заболеваемостью (США) считают, что поворачивание или сгибание клеща при этом нежелательно, так как увеличивает риск отрыва «головы» и частей ротового аппарата этого паразита, повышая тем самым риск инфицирования [13]. Не следует раздавливать клеща после извлечения. В случае удаления клеща не в медицинском учреждении рекомендуется смыть его в раковину или унитаз, а лучше поместить его в плотно закрывающуюся банку или завернуть в бумагу, чтобы показать доктору в том случае, если от укуса клеща возникнет заболевание. На месте укуса должно остаться небольшое кратерообразное углубление. Если части «головы» или ротового аппарата клеща остались в месте укуса, их должен удалить врач. Для выявления оставшихся в коже частей клеща применяют дерматоскопию. Следует тщательно вымыть место укуса водой с мылом или обработать

дезинфицирующим средством. Руки после контакта с клещами или контактировавшими инструментами необходимо тщательно вымыть, а инструменты — продезинфицировать [1, 3, 4, 6, 8, 13].

Риск заражения болезнью Лайма при укусе иксодового клеща достаточно низок, в связи с этим медикаментозная профилактика обычно не показана. В тех случаях, когда клещ находится на теле пациента более суток и пострадавший проживает в местности с высокой распространенностью боррелиоза, назначают профилактическое лечение. Кроме того, медикаментозная профилактика показана беременным и лицам с нарушенным иммунитетом. Если клещ находится на коже менее 36 часов, медикаментозная профилактика не показана (ряд специалистов полагает, что предотвратить развитие болезни Лайма может удаление клеща в течение 72 часов). Однако некоторые врачи и пациенты все-таки предпочитают проведение профилактического лечения [2, 8, 9]. Существуют различные схемы соответствующего профилактического лечения. Одни авторы рекомендуют назначать амоксициллин или доксициклин в течение 10 суток [2], другие считают, что для взрослых достаточно однократного приема 200 мг доксициклина [9]. Детям младше 8 лет в эндемических районах также назначают однократную дозу доксициклина (200 мг) [8]. Вместе с тем, согласно литературным данным, профилактический прием антибиотиков не всегда предотвращает развитие Лайм-боррелиоза [15]. Некоторые исследователи рекомендуют местное применение антибиотиков после укуса клеща [7]. В отечественном профильном руководстве в качестве экстренной профилактики при укусе клеща в эндемичном районе (то есть при высоком риске заражения) рекомендуется введение антибиотиков пролонгированного действия (бициллин-5 1500000 ЕД однократно внутримышечно) [1].

С целью проведения альтернативной медикаментозной профилактики Лайм-боррелиоза разрабатывались вакцины. Однако в настоящее время их не применяют из-за недостаточной эффективности [7, 8].

В случае развития болезни Лайма лечение должно быть начато незамедлительно. Лечение на ранней стадии этого заболевания направлено, главным образом, на предотвращение развития поздних проявлений. На ранней стадии болезни Лайма взрослым пациентам назначают доксициклин 100 мг 2 раза в сутки 14–21 день или амоксициллин 500–1000 мг 3 раза в сутки, а также цефуроксим 500 мг 2 раза в сутки. Детям

младше 8 лет назначают амоксициллин по схеме 25–50 мг/кг/сут, разделенный на три дозы, или цефуроксим по 250 мг 2 раза в сутки [5, 9, 19]. Другие рекомендуемые схемы лечения при наличии кожных высыпаний предусматривают включение тетрациклина, доксициклина, амоксициллина или цефуроксима 28–30 дней. На поздней стадии болезни Лайма, в частности при артрите и неврологических осложнениях, проводят 30-дневный курс лечения тетрациклином, доксициклином или амоксициллином с внутривенным введением цефтриаксона или хлорамфеникола в течение 14–30 дней [7, 8, 19].

Представляем краткое описание двух клинических случаев из практики.

Пациент В., 68 лет, во время приема душа нащупал на спине выступающее над поверхностью кожи безболезненное образование. В тот же день обратился за консультацией к дерматологу с подозрением на новообразование. При осмотре было установлено, что беспокоившее пациента образование связано с присосавшимся к коже иксодовым клещом около 0,4 см в диаметре (рис. 1). Вокруг места укуса наблюдался очаг гиперемии около 1 см в диаметре. Пациент сообщил, что за три дня до консультации отдыхал на даче в лесистой местности.

Клещ был извлечен металлическим пинцетом. Место укуса обработано спиртовым раствором. Дерматоскопия показала, что клещ удален полностью (рис. 2).

Несмотря на то, что клещ, вероятно, находился на коже пациента более суток, медикаментозная профилактика не проводилась. В данном случае результаты лабораторных исследований не могут быть показательными, и проведение таких исследований является нецелесообразным. Пациенту было рекомендовано наблюдать за местом укуса. В динамике наблюдения новые высыпания на коже не отмечались.

Пациент Н., 32 года, обратился за консультацией к дерматологу по поводу высыпания на груди слева. Высыпание обнаружил около двух недель назад. За это время, со слов больного, высыпание увеличилось в размерах. Субъективных жалоб не предъявлял. Занимался самолечением — протирал кожу одеколоном, что не дало эффекта.

Объективно: слева на коже вокруг соска наблюдается одиночное эритематозное пятно округлой формы с четкими границами (рис. 3). Температура 37,2 °С.

При сборе анамнеза пациент сообщил об укусах клещей во время летнего отдыха на даче примерно за месяц до появления высыпания. Укус был и в области образования эритемы. Клещей



Рис. 1. Присосавшийся клещ

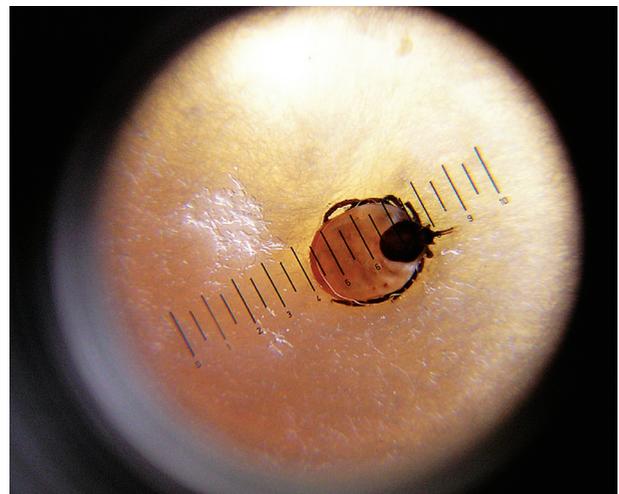


Рис. 2. Дерматоскопия того же клеща после удаления (видна голова и ротовой аппарат)



Рис. 3. Мигрирующая эритема

пациент удалял самостоятельно, отрывая пальцами от кожи.

Пациенту был установлен диагноз: мигрирующая эритема, болезнь Лайма. Несмотря на то, что диагноз ранней стадии Лайм-боррелиоза с мигрирующей эритемой лабораторного подтверждения не требует, данные анамнеза о предполагаемом времени укуса клеща и возникновения мигрирующей эритемы позволили предположить, что антитела к боррелиям уже появились в крови пациента. Диагноз был также подтвержден методом иммуноферментного анализа, позволившим обнаружить специфические IgM-антитела в крови пациента. С целью предотвращения развития поздних форм Лайм-боррелиоза был назна-

чен курс лечения доксициклином по 100 мг два раза в сутки в течение 21 дня. Побочные эффекты терапии не отмечены. В динамике проведенного лечения температура тела нормализовалась, высыпания на коже полностью исчезли.

Выводы

Представленный обзор литературных данных, а также клинические случаи призваны акцентировать внимание врачей-дерматовенерологов на важности своевременной диагностики и рационального лечения болезни Лайма, а также профилактических мероприятий, направленных на недопущение развития поздних форм этого заболевания.

Список литературы

1. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни: В 3 т.— Здоров'я, 2001.— Т 2.— 696 с.
2. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. Второе русское издание / Пер. с англ.— М.: Практика, 2007.— 1248 с.
3. Горголь В.Т. Болезнь Лайма (клещевой боррелиоз) // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2002.— № 3.— С. 66—70.
4. Грэхем-Браун Р., Бурк Д., Канлифф Т. Практическая дерматология.— М.: МЕДпресс-информ, 2011.— 360 с.
5. Дерматология, венерология / За ред. В.И. Степаненка.— К.: КІМ, 2012.— 848 с.
6. Инфекционные болезни у детей / Под ред. В.В. Ивановой.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002.— 928 с.
7. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний.— М.: МЕДпресс-информ, 2008.— 736 с.
8. Кэйн К., Лио П., Стратигос А., Джонсон Р. Детская дерматология. Цветной атлас и справочник.— М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011.— 496 с.
9. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение / Пер. с англ.— М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 672 с.
10. Afzelius A. Erythema chronicum migrans // Acta dermato-venereologica, Stockholm.— 1921.— Vol. 2.— P. 120—125.
11. Biesiada G., Czepiel J., Leśniak M.R., Garlicki A., Mach T. Lyme disease: review // Arch. Med. Sci.— 2012.— Vol. 8.— P. 978—982.
12. Hercogova J. Lyme borreliosis // Int. J. of Dermatol.— 2001.— Vol. 40.— P. 547—550.
13. <http://www.emedicinehealth.com/ticks>.
14. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtop_ixodidae.
15. Maraspin V., Lotriè-Furlan S., Strle F. Development of erythema migrans in spite of treatment with antibiotics after a tick bite // Wien. Klin. Wochenschr.— 2002.— Vol. 114.— P. 616—619.
16. Ramot Y., Mumcuoglu K. Brown dog tick (*Rhipicephalus sanguineus*) infestation of the penis detected by dermatoscopy // Int. J. of Dermatol.— 2012.— Vol. 11.— P. 1388—1403.
17. Steere A.C., Malawista S.E., Snyderman D.R. et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities // Arthritis Rheum.— 1977.— Vol. 20.— P. 7—17.
18. Sternbach G., Dibble C.L. Willy Burgdorfer: Lyme disease // J. Emerg. Med.— 1996.— Vol. 14.— P. 631—634.
19. Vanousová D., Hercogová J. Lyme borreliosis treatment // Dermatol. Ther.— 2008.— Vol. 21.— P. 101—109.

П.В. Чернишов

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Укуси іксодового кліща та хвороба Лайма у практиці дерматовенеролога

У статті висвітлено питання епідеміології та етіології хвороби Лайма, профілактики укусів іксодових кліщів, що переносять збудника цього захворювання — *Borrelia burgdorferi*, а також представлено різні методи видалення їх зі шкіри. Описано діагностичні методи та клінічні вияви різних стадій хвороби Лайма та лікування цього захворювання.

Ключові слова: іксодовий кліщ, хвороба Лайма, профілактика, лікування.

P.V. Chernyshov

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Ixodic tick bites and Lyme disease in dermatologic practice

The article highlights the issues of epidemiology and etiology of Lyme disease, prevention of ixodic tick bites carrying the pathogen of the disease – *Borrelia burgdorferi*, and provides various methods of removing them from the skin. We describe diagnostic methods and clinical manifestations of various stages of Lyme disease and treatment of this illness.

Key words: ixodic tick, Lyme disease, prophylaxis, treatment.

Дані про автора:

Чернишов Павло Вікторович, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (044) 234-62-75. E-mail: chernyshovpavel@ukr.net

Т.В. Проценко, О.А. Проценко

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

Опыт лечения онихомикоза

Цель работы — оценить эффективность нового комбинированного топического препарата для лечения больных онихомикозом «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner».

Материалы и методы. Проведено пострегистрационное несравнительное рандомизированное исследование. После верификации диагноза с учетом критериев включения и исключения пациентам была назначена топическая антимикотическая терапия с использованием препарата «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner». Продолжительность исследования — 6 мес.

Результаты и обсуждение. При исследовании 30 пациентов полная элиминация возбудителя наблюдалась через 1 мес терапии, полное восстановление ногтевой пластины — у 83,3 % пациентов через 6 мес применения препарата.

Выводы. Монотерапия препаратом «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner» позволяет достичь клинко-микробиологического излечения у 83,3 % больных онихомикозом при нетяжелых формах поражения ногтевых пластинок.

Ключевые слова

Онихомикоз, лечение, «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner».

Проблема онихомикоза не утратила своей актуальности из-за высокой частоты, распространенности поражения ногтей у лиц активного трудоспособного возраста, контагиозности заболевания как в быту, так и на производстве. В 1999 году в Украине был проведен Международный проект «Ахиллес», в процессе которого было показано, что до 40 % обследованного условно-здорового населения страдало грибковым поражением стоп и ногтей, не догадываясь о своей проблеме.

Дистрофические и травматические изменения ногтевых пластинок служат входными воротами для грибковой инфекции во все возрастные периоды, независимо от социального или экономического статуса. Так, широко применяемые в последние годы технологии наращивания ногтей привели к увеличению заболеваемости онихомикозом, обусловленным плесневыми грибами, у молодых женщин, то есть той категории пациентов, у которых ранее эта патология встречалась довольно редко. Развитию онихомикоза у лиц пожилого возраста способствуют нарушения периферического кровообращения, патология опорно-двигательного аппарата [2].

Нераспознанная и нелеченная грибковая инфекция — это риск развития сенсibilизации и аллергических реакций (не только кожных), в том числе при проведении косметологических процедур. Показано, что нелеченная грибковая

инфекция оказывает общетоксическое действие, способствует рецидивированию аллергодерматозов [1–4].

Несмотря на наличие многочисленных противогрибковых препаратов системного и топического действия средняя продолжительность онихомикоза составляет более 20 лет [2]. Традиционно для лечения этого заболевания назначают системные антимикотические препараты (тербинафин, гризеофульвин, итраконазол) в комбинации с топическими средствами или отдельно. Однако длительный прием системных антимикотических препаратов не всегда возможен из-за сопутствующих соматических заболеваний, плохой переносимости или неготовности пациента к многомесячному пероральному приему лекарства. Поэтому средства топического воздействия при онихомикозе представляют большой интерес для практического врача, однако их диапазон ограничен, а эффективность не всегда удовлетворяет потребности пациента.

Цель работы — оценить эффективность нового комбинированного топического препарата для лечения больных онихомикозом «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner».

Материалы и методы

Под наблюдением находились 30 больных онихомикозом (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте

от 23 до 58 лет, с давностью заболевания от 3 до 18 месяцев.

Дизайн исследования: пострегистрационное несравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения топического противогрибкового средства «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner».

Критерии включения:

1. Больные онихомикозом легкой и средней степени тяжести в возрасте от 18 до 60 лет женского и мужского пола.
2. Информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Тяжелые формы онихомикоза с вовлечением большого количества ногтей и поражением всей ногтевой пластинки, требующие системной антимикотической терапии.
2. Системная кортикостероидная терапия в течение последней недели до исследования.
3. Применение других лекарственных средств в течение последних 4 недель.
4. Одновременное применение других системных или наружных антимикотических лекарственных.
5. Гиперчувствительность к компонентам препаратов.
6. Нежелание пациента сотрудничать.
7. Несоблюдение рекомендуемой гигиены.

Диагностический алгоритм включал следующие этапы: сбор анамнеза и анализ предшествующей терапии; осмотр всего общего покрова и ногтевых пластинок кистей и стоп, регистрация сопутствующих системных и кожных заболеваний и стадии их активности; общеклиническое обследование; микологическое обследование, включающее микроскопическое и бактериологическое исследование, осмотр с помощью лампы Вуда.

После верификации диагноза онихомикоза с учетом критериев включения и исключения пациентам была назначена топическая антимикотическая терапия с использованием препарата «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner».

«Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» представляет собой инновационный препарат для топического лечения онихомикоза с уникальным противогрибковым механизмом действия, обусловленным не столько химическими, сколько физическими эффектами. Пленкообразующие силиконовые масла, составляющие основу препарата «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner», закрывают просветы в хитиновой оболочке грибка, тем самым препятствуют доступу кислорода и всасыванию необходимых для жизнедеятельности и роста гриба питательных веществ. Также пленкообразующие силиконовые масла заполня-

ют микротрещины в ногтевой пластинке и не дают грибам проникнуть внутрь ногтевой пластинки. Непроницаемая пленка защищает ноготь и закрывает просветы между клетками, вследствие чего выделяемые грибами ферменты утрачивают способность разрушать поврежденный ноготь.

Интересен противогрибковый эффект активного компонента препарата «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» — ионов серебра, которые первоначально абсорбируются на поверхности грибковой клетки и нарушают ее деление (фунгистатический эффект), а затем при длительном (не менее 4—8 нед) использовании накапливаются в середине грибковых гифов, подавляют ферментативную дыхательную цепочку, нарушают процессы окислительного фосфорилирования, что и приводит к гибели гриба (фунгицидное действие).

В состав препарата «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» входят также молочная кислота и пероксид водорода, обеспечивающие дополнительное антисептическое действие, а также D-пантенол в комбинации с глицерином, способствующие регенерации, увлажнению и ускорению роста ногтя.

Оригинальный состав препарата с уникальным физическим механизмом противогрибкового действия сводит к минимуму риск резорбции, развития сенсibilизации, аллергических и токсико-аллергических реакций, что особенно важно для пациентов с отягощенным анамнезом (аллергодерматозы, сахарный диабет) или в определенные возрастные (дети) или физиологические (беременность) состояния. Комбинация активных компонентов препарата не только обеспечивает противогрибковый эффект, но и способствует восстановлению поврежденной ногтевой пластинки, что делает его привлекательным с эстетической точки зрения.

Гель «Нейлэксперт/Nailexpert by Wartner» наносили на чисто вымытые пораженные ногтевые пластинки двукратно (в 2 слоя) 2 раза в сут в течение 3, 6 и 8 мес до полного отрастания ногтевой пластинки или исчезновения симптомов болезни, затем профилактически в течение 2 мес. 1 раз в неделю рекомендовали ванночки с дополнительным очищением ногтевых пластинок.

Оценивали эффективность предложенного метода по анализу ближайших и отдаленных (6 мес) результатов лечения (наличие и количество рецидивов). В процессе лечения и диспансерного наблюдения клинические осмотры проводили до начала терапии, ежемесячно в течение 4 месяцев, затем через 6 мес от начала терапии; микологическое обследование — до, через 2 и 4 мес от начала терапии.

Полученные результаты обрабатывали статистическими методами по общепринятым программам с помощью персонального компьютера.

Результаты и обсуждение

Клинико-эпидемиологический анализ 30 случаев онихомикоза показал бактериологическое подтверждение *Tr. rubrum* у 22 (73,3 %) пациентов, рост *Candida albicans* у 6 (20 %) больных и наличие плесневых грибов у 2 (6,7 %) человек. Из клинических форм онихомикоза преобладала дистально-латеральная форма — у 14 (46,7 %) больных, несколько реже — поверхностная и проксимальные формы — 9 (30 %) и 7 (23,3 %) соответственно. 2–3 ногтевые пластинки были поражены у 14 (46,8 %) пациентов, 4–8 — у 8 (26,6 %), 1 — у 8 (26,6 %). Более половины пациентов — 16 (53,3 %) — страдали онихомикозом 12–18 месяцев, от 3 до 12 месяцев — 10 (33,3 %) больных, менее 3 месяцев — 4 (13,4 %) больных.

В процессе многонедельного лечения препаратом «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner» ни в одном из 30 случаев не отмечена аллергическая или другая побочная реакция.

Мониторинг микроскопических исследований показал отсутствие патологических грибов в пораженных ногтевых пластинках уже при первом контрольном исследовании через месяц регулярного нанесения препарата «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner». Последующие микологические исследования (через 2 и 4 мес от начала терапии) ни у одного из 30 обследованных не обнаруживали патологические грибы.

Полное восстановление ногтевой пластинки через 6 мес зарегистрировано у 25 (83,3 %) больных, в том числе у 7 из 9 пациентов с поверхностной формой онихомикоза; у всех 7 пациен-

тов с проксимальным онихомикозом и у 11 из 14 пациентов с дистально-латеральной формой поражения. Следует отметить, что, несмотря на трудоемкость лечения (ежедневное двукратное нанесение препарата в течение нескольких месяцев), во всех 30 случаях терапия ограничилась только наружным воздействием. Монотерапия препаратом «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner» без применения системных антимикотических средств позволила достичь клинико-микробиологического излечения у 83,3 % больных.

Таким образом, топическое применение препарата «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner» может быть терапией выбора в виде монотерапии при онихомикозе легкой и средней степени тяжести независимо от видового этиологического фактора онихомикоза, что особенно важно при отягощенных соматических состояниях или невозможности приема системных антимикотиков. Следует отметить эстетический результат лечения, так как нет необходимости в повреждающих ноготь воздействиях.

Выводы

«Нейлэксперт/Nailexper by Wartner» может быть использован в виде монотерапии при онихомикозах легкой и средней степени тяжести.

«Нейлэксперт/Nailexper by Wartner» может быть препаратом выбора у больных онихомикозом с отягощенным соматическим анамнезом и/или при невозможности приема системных препаратов.

Монотерапия препаратом «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner» позволяет достичь клинико-микробиологического излечения у 83,3 % больных онихомикозом при нетяжелых формах поражения ногтевых пластинок.

Список литературы

1. Бойко С.Ю. Онихомикозы: эпидемиология, лечение, профилактика // Проблемы медицины.— 1999.— № 1–2.— С. 22–24.
2. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой.— М.: ДЭКС-Пресс, 2007.— С. 143–153.
3. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей.— М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998.— 126 с.
4. Katsambas A.D., Lotti T.M. European Handbook of Dermatological Treatments.— Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999.— P. 376–383.

Т.В. Проценко, О.А. Проценко

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

Досвід лікування оніхомікозу

Мета роботи — оцінити ефективність нового комбінованого топічного препарату для лікування хворих на оніхомікози «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner».

Матеріали та методи. Здійснено післяреєстраційне непорівнювальне рандомізоване дослідження. Після верифікації діагнозу з урахуванням критеріїв включення і виключення пацієнтам була призначена топічна антимікотична терапія з використанням препарату «Нейлэксперт/Nailexper by Wartner». Тривалість дослідження — 6 міс.

Результати та обговорення. Під час дослідження 30 пацієнтів повна елімінація збудника спостерігалася через 1 місяць терапії, повне відновлення нігтьової пластини — у 83,3 % пацієнтів через 6 місяців застосування препарату.

Висновки. Монотерапія препаратом «Найлексперт/Nailexpert by Wartner» дає змогу досягти клініко-мікробіологічного виліковування у 83,3 % хворих на оніхомікоз при нетяжких формах ураження нігтьових пластин.

Ключові слова: оніхомікоз, лікування, «Найлексперт/Nailexpert by Wartner».

T.V. Protsenko, O.A. Protsenko

M. Gorky Donetsk National Medical University

Experience of treatment of onychomycosis

Purpose – to evaluate the effectiveness of «Nailexpert/Nailexpert by Wartner», a new combination drug for the topical treatment of onychomycosis.

Materials and methods. Post-registration non-comparative randomized trial. Topical antifungal therapy with the use of «Nailexpert/Nailexpert by Wartner» was prescribed to the patients after the verification of the diagnosis based on inclusion and exclusion criteria. The duration of study was 6 months.

Results and discussion. During the study of 30 patients, the complete elimination of the pathogen was observed after 1 month of therapy; complete recovery of the nail plate was observed in 83.3 % of patients after 6 months of therapy with the drug.

Conclusion. Monotherapy with the drug «Nailexpert/Nailexpert by Wartner» permits achieving clinical and microbiological cure in 83.3 % of onychomycosis patients with mild forms of nail plate defeat.

Key words: onychomycosis, treatment, «Nailexpert/Nailexpert by Wartner». □

Дані про авторів:

Проценко Тетяна Віталіївна, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології та косметології Донецького національного медичного університету імені Максима Горького, заслужений лікар України
83087, м. Донецьк, вул. Калініна, 11. Тел. (062) 334-02-26

Проценко Олег Анатолійович, д. мед. н., доцент, проф. кафедри дерматовенерології та косметології Донецького національного медичного університету імені Максима Горького

В.И. Удовиченко

Московское представительство компании «Си Эс Си» ЛТД, Россия

Клинико-фармакологическое обоснование применения нифуратела для лечения трихомониаза, ассоциированного с бактериальной и грибковой инфекцией (обзор опубликованных результатов зарубежных клинических исследований)*

Проблема трихомониаза продолжает оставаться актуальной, несмотря на многочисленные терапевтические подходы. Неадекватное лечение приводит к хронизации процесса, формируя устойчивость возбудителей к лекарственным препаратам. В обзоре представлены результаты исследований, убедительно доказывающие преимущество нифуратела — антимикробного препарата с широким спектром действия (бактерии, грибки, простейшие) над производными нитроимидазола (метронидазол, тинидазол) в лечении трихомониаза, ассоциированного с бактериальной и грибковой инфекцией.

Ключевые слова

Трихомониаз, лечение, нифурател, «Макмирор® Комплекс».

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 основанием для принятия верного решения о выборе метода терапии. Таким образом, было сформировано современное представление о том, что по-настоящему эффективное лечение вагинитов возможно только препаратом, обладающим одновременно трихомонацидным, бактерицидным и противогрибковым действием.

С учетом принципов рациональной фармакотерапии нифурател обладает очевидным преимуществом перед метронидазолом — первым системным трихомонацидным средством и традиционным препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных исключительно простейшими.

Значение нифуратела 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 нифуратела у этих пациентов не наблюдалось ни одного случая кандидоза.

Нифурател высоко активен в отношении широкого спектра бактерий, грибков и *Trichomonas vaginalis*. Подавление *Trichomonas vaginalis* достигается при концентрации нифуратела 1 мкг/мл, что эквивалентно концентрации метронидазола в таких же экспериментальных условиях.

Особенно выражено противогрибковое действие нифуратела в комплексном препарате «Макмирор® Комплекс», в состав которого, помимо нифуратела, входит нистатин. Между нифурателом и нистатином существует взаимодействие, в результате которого противогрибковое действие нифуратела на порядок усиливается за счет синергизма по аддитивному и кумулятивному типам.

* Статья надрукована в бюлетені «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» Российской ассоциации акушеров-гинекологов (РААГ).— № 2.— С. 11—16.

В дополнение к антитрихомонадной, антибактериальной и противогрибковой активности нифурател обладает также антихламидийным действием и активностью в отношении *Ureaplasma urealyticum*, что существенно повышает терапевтический интерес к этому препарату.

В ходе многочисленных исследований была продемонстрирована высокая активность нифуратела и в отношении *Gardnerella vaginalis* — одного из этиологических агентов, ответственных за развитие бактериального вагиноза. При этом подавляющее действие нифуратела было выше, чем у метронидазола (табл. 1). Кроме того, нифурател оказывает подавляющее воздействие на анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*). По отношению к анаэробам антибактериальное действие нифуратела более выражено для грамположительных, чем для грамотрицательных бактерий [6].

Нифурател обладает хорошими фармакокинетическими показателями. Препарат быстро всасывается. Так, при однократном приеме внутрь дозы 200 мг пик сывороточной концентрации (9,48 мг/л) достигается через 2 ч и столь же быстро выводится из организма (период полураспада равен 2 ч 45 мин). Нифурател выводится через почки (непосредственно или в качестве метаболитов), таким образом поддерживается эффективная терапевтическая концентрация препарата в сыворотке и моче, что позволяет препарату достигать места локализации *Trichomonas vaginalis* в организме с наибольшей эффективностью.

Нифурател обладает высокой биодоступностью (более 95 %). После внутривагинального применения суппозитория 250 мг только у 2 из 12 женщин-добровольцев наблюдались плазменные профили, позволяющие рассчитать фармакокинетические параметры, что подтверждает слабое всасывание этого препарата во влагалище.

В последние годы появляется все больше сообщений о неэффективности не только метронидазола, но и других производных нитроимидазола при трихомонадной инфекции. Считается, что неэффективность терапии мочевого трихомоноза как у женщин, так и у мужчин обусловлена несколькими причинами, и одной из основных является устойчивость трихомонад к метронидазолу, которая выработалась в результате длительного применения препарата для лечения трихомоноза [1]. Так, еще в 1989 году ученые Американского центра по контролю над заболеваемостью (CDC, USA) показали, что более 5 % всех выделенных штаммов *Trichomonas vaginalis* обладают устойчивостью к метронидазолу. По некоторым данным российских исследо-

Таблица 1. Сравнительная антибактериальная активность метронидазола и нифуратела

Микроорганизмы	Метронидазол	Нифурател
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus To 4	> 200	5
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus To 7	> 200	10
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus C 40	> 200	10
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus C 12	> 200	10
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus C 74	> 200	2,5
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	> 200	20
<i>Bacillus subtilis</i>	> 200	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 200	> 200
<i>Salmonella typhi</i> C 901	> 200	5
<i>Salmonella paratyphi</i> B	> 200	10
<i>Proteus vulgaris</i>	> 200	50
<i>Proteus mirabilis</i>	> 200	> 200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 200	50
<i>Shigella sonnei</i>	> 200	5
<i>Escherichia coli</i> To 110	> 200	5
<i>Escherichia coli</i> Coll. Ist. 1	> 200	10
<i>Escherichia coli</i> Coll. Ist. 2	> 200	5
<i>Escherichia coli</i> Coll. Ist. 3	> 200	5
<i>Gardnerella vaginalis</i>	7,8	1,9

вателей, в России этот процент еще выше. С каждым годом количество устойчивых штаммов неуклонно растет. Ситуация осложняется еще и тем обстоятельством, что все противотрихомонадные средства, являющиеся производными нитроимидазола, обладают сходными механизмами антимикробной активности и, следовательно, отдельные штаммы трихомонад способны к развитию перекрестной устойчивости не только к метронидазолу, но и ко всем другим препаратам данной группы.

Частично неудачи в лечении могут быть отнесены и на счет недостаточного всасывания

Таблиця 2. **Обобщенные результаты сравнительных клинических испытаний нифуратела с метронидазолом и тинидазолом**

Испытание	Тип инфекции	Препарат	Кол-во пациенток (абс.)	Показатели эффективности терапии (%)	Кол-во побочных эффектов (абс.)
Heiss H. [11]	Группа С <i>Trichomonas v.</i> + + грибковая инфекция	нифурател	n = 13	100 %	(при общем количестве испытуемых = 178) нифурател = 1 метронидазол = 5
		метронидазол	n = 13	46 %	
	Группа В <i>Trichomonas v.</i> + + бактериальные инфекции	нифурател	n = 24	88 %	
		метронидазол	n = 24	67 %	
	Группа А <i>Trichomonas v.</i>	нифурател	n = 52	87 %	
		метронидазол	n = 52	69 %	
Block E. [12]	<i>Trichomonas v.</i>	нифурател	n = 44	80 %	n = 0
		метронидазол	n = 47	79 %	n = 3
Arnold M. [13]	<i>Trichomonas v.</i>	нифурател	n = 84	74 %* и 69 %**	n = 1
		тинидазол	n = 84	43 %* и 38 %*	n = 4

Схемы применения: нифурател — 200 мг внутрь 3 раза в сут в течение 7 дней + 250 мг внутривагинально ежедневно в течение 10 дней; метронидазол — 200 мг внутрь 3 раза в сут в течение 7 дней + 500 мг внутривагинально в течение 10 дней; тинидазол — 500 мг внутрь 3 раза в сут в течение 7 дней.

Примечание. * Сразу по завершении терапии; ** через 2—3 недели после завершения терапии.

метронидазола, поскольку было описано существование параллелизма между его плазменной концентрацией у пациенток и общей эффективностью лечения.

Из других причин неэффективности терапии пациентов с трихомонозом нитроимидазолами следует отметить недостаточную биодоступность и низкую концентрацию препарата в очаге поражения, а также возможность инактивации метронидазола и других производных различными представителями вагинальной микрофлоры (грамположительные кокки, *E. coli*, *Str. fecalis* и др.) [10].

Метронидазол также не обладает активностью в отношении *Candida albicans*, что на современном этапе представляет существенный негативный элемент и объясняет частое сосуществование двух патогенов на вагинальном уровне.

В то же время метронидазол, будучи высокоактивным в отношении грамотрицательных анаэробных микроорганизмов, менее активен в отношении гарднерелл (воздействие на которых осуществляется через гидроксиметаболит метронидазола, вырабатываемый печенью). Все 22 штамма *Mobiluncus curtisii* и половина штаммов *Mobiluncus mulieris* резистентны к препарату, а первые из упомянутых микроорганизмов — и к метаболитам метронидазола [12].

Почти в 20 % случаев терапии бактериально-го вагиноза отсутствует реакция на применение метронидазола и/или развивается резистентность к нему [4].

Сравнение нифуратела с метронидазолом и тинидазолом. Терапевтическая активность и переносимость

Трихомонацидную активность нифуратела оценивали в ходе пяти открытых сравнительных испытаний В.А. Evans и R.D. Catteral [7], А. Baron [3], Н. Schmidt [13], М. Goisis и G.T. Orpo [9], Н. Gjonnaes и J. Aure [8], а также в двух рандомизированных двойных слепых клинических испытаниях, результаты которых приведены далее.

Первое испытание было проведено Н. Heiss [11] с участием 104 пациенток. Оно продемонстрировало более высокую трихомонацидную активность нифуратела (при приеме 200 мг внутрь три раза в сутки в течение 7 дней и 500 мг внутривагинально в течение 10 дней) по сравнению с метронидазолом. В трех различных группах показатели эффективности нифуратела составляли 100, 88 и 87 %, в то время как применение метронидазола было успешным в 46, 67 и 69 % случаев соответственно ($p < 0,05$).

В случае неэффективности лечения нифурателом или метронидазолом назначался повторный курс лечения этими же препаратами. Как видно из приведенных ниже графиков (рисунок), эффективность лечения при повторном курсе увеличивалась в обеих группах. Однако эффективность нифуратела и в этом случае была достоверно выше, чем у метронидазола.

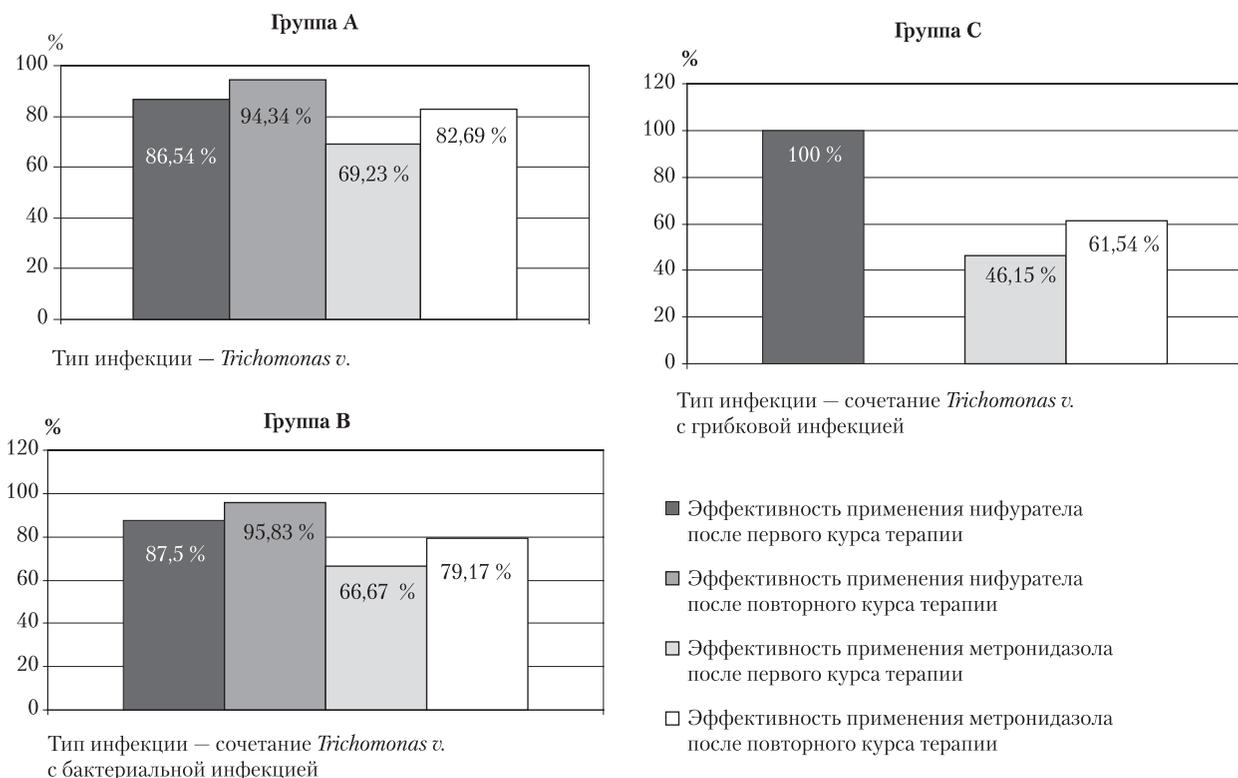


Рисунок. Сравнительная эффективность применения нифуратела («Макмирор») и метронидазола при лечении трихомониаза и его сочетаний с бактериальной и грибковой инфекциями (Н. Heiss (11))

Как видно из табл. 2, наибольшее различие в эффективности нифуратела и метронидазола отмечено в группах больных с сочетанной инфекцией (*Trichomonas v.* + грибки и *Trichomonas v.* + бактерии). При этом нифурател обладал лучшей переносимостью: отмечалось слабо выраженное побочное действие только в 1 случае при приеме нифуратела и в 5 случаях — при приеме метронидазола.

Второе испытание, проведенное E. Block [5] с участием 91 пациентки, дало практически идентичные результаты, причем оба препарата назначали по такой же схеме, как и в испытании Н. Heiss. Наблюдаемый показатель эффективности лечения после приема нифуратела составил 35 из 44 пациенток (80 %) и 37 из 47 пациенток (79 %) после приема метронидазола.

В этом исследовании нифурател также показал большую безопасность и лучшую переносимость, чем метронидазол. При приеме нифуратела не отмечалось ни одного случая побочного действия, в то время как 3 пациентки, получавшие метронидазол, были вынуждены досрочно

прекратить участие в испытании вследствие развития побочных явлений.

В ходе рандомизированного испытания с использованием слепого метода M. Arnold [2] сравнивал у 168 пациенток комбинацию перорального приема нифуратела (200 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней) и его внутривагинальное применение (250 мг ежедневно в течение 10 дней) с пероральным приемом тинидазола (500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней). Отмечено микробиологическое излечение сразу после завершения терапии у 62 из 84 пациенток (74 %) в группе, получавшей нифурател, и у 36 из 84 пациенток (43 %) в группе, получавшей тинидазол. Очевидно, что преимущество на стороне нифуратела было существенным ($p < 0,01$). Показатель микробиологической и клинической эффективности лечения через 2–3 недели после его завершения составил 69 % у пациенток, получавших нифурател, и 38 % у пациенток, принимавших тинидазол. В ходе исследования было убедительно доказано преимущество нифуратела.

Список литературы

1. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Урогенитальный трихомониаз // Лечащий врач.— 2002.— № 12.— С. 64—70.
2. Arnold M. Vergleich von Nifuratel und Tinidazol bei Trichomonaden vaginitis // Ther. Umsch.— 1974.— Vol. 31.— P. 202.
3. Baron A. Roznicz miedzy leczeniem ogolnym i skojarzonym rzesistkowicy za pomoca metronidazolu i nifuralu // Wiad. Parazytol.— 1973.— Vol. 19 (2).— P. 511.
4. Biswas M.K. Bacterial vaginosis // Clin. Obstet. Gynecol.— 1993.— Vol. 36 (1).— P. 166—176.
5. Block E. A comparative study of the efficacy of nifuratel and metronidazole in the treatment of trichomoniasis // Proc. Internat. Symp. Rome.— 1975.— Vol. 2—4.— P. 419.
6. Dubini F., Furneri P. Attivita antimicrobica del Nifuratel // G. Ital. Chemioter.— 1985.— Vol. 32.— P. 545.
7. Evans B.A., Catterall R.D. Nifuratel Compared with Metronidazole in the Treatment of Trichomonal Vaginitis // Brit. Med. J.— 1970.— P. 335.
8. Gjonnaes H., Aure J. Chr. Treatment of vaginal infections due to Trichomonas or Candida // F. Gasparri, P. Periti, G. Gargani (Eds.): Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections.— Ediz. Med. P. Periti, Firenze, Italy, 1972.— P. 153.
9. Goisis M., Oppo G.T. Treatment of female trichomoniasis // F. Gasparri, P. Periti, G. Gargani (Eds.): Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections.— Ediz. Med. P. Periti, Firenze, Italy, 1972.— P. 197.
10. Gulton J., Squires A. Trichomonas Vaginitis resistant to Metronidazol // Lancet.— 1982.— P. 43.
11. Heiss H. Double-blind trial with drugs active on Trichomonal vaginitis // F. Gasparri, P. Periti, G. Gargani (Eds.): Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections.— Ediz. Med. P. Periti, Firenze, Italy, 1972.— P. 145.
12. Lossick J.G. The descriptive epidemiology of vaginal trichomoniasis and bacterial vaginosis // B.J. Horowitz, P.A. Mardh (Eds.): Vaginitis/vaginosis.— New York, Wiley-Liss, 1991.— P. 77.
13. Schmidt H. Treatment of vaginal trichomoniasis and mycosis with nifuratel // F. Gasparri, P. Periti, G. Gargani (Eds.): Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections.— Ediz. Med. P. Periti, Firenze, Italy, 1972.— P. 191.

В.І. Удовиченко

Московське представництво компанії «Сі Ес Сі» ЛТД, Росія

Клініко-фармакологічне обґрунтування застосування ніфурателу для лікування трихомоніазу, асоційованого з бактеріальною та грибовою інфекцією (огляд опублікованих результатів зарубіжних клінічних досліджень)

Проблема трихомоніазу продовжує залишатися актуальною, незважаючи на численні терапевтичні підходи. Неадекватне лікування призводить до хронізації процесу, формуючи стійкість збудників до лікарських препаратів. В огляді представлено результати досліджень, які переконливо доводять перевагу ніфурателу — антимікробного препарату з широким спектром дії (бактерії, грибки, найпростіші) над похідними нітроїмідазолу (метронідазол, тинідазол) у лікуванні трихомоніазу, асоційованого з бактеріальною та грибовою інфекцією.

Ключові слова: трихомоніаз, лікування, ніфурател, «Макмірор® Комплекс».

V.I. Udovichenko

Moscow representative office of «CSC» Ltd, Russia

Clinical and pharmacological rationale for nifuratel to treat trichomoniasis associated with bacterial and fungal infection (review of published results of international clinical trials)

The problem of trichomoniasis remains relevant despite existence of numerous therapeutic approaches. Inadequate treatment leads to a chronic process, creating resistance of pathogens to drugs. The review presents the results of trials and convincingly demonstrates the advantage of nifuratel, antimicrobial drug with broad spectrum of activity (bacteria, fungi, protozoa), over derivatives of nitroimidazole (metronidazole, tinidazole) in the treatment of trichomoniasis associated with bacterial and fungal infection.

Key words: trichomoniasis, treatment, nifuratel, «Makmiror® Complex».

□

Дані про автора:

Удовиченко Віктор Іванович, д. мед. н., медичний директор Московського представництва компанії «Сі Ес Сі» ЛТД 115478, Росія, м. Москва, Каширське шосе, 23, Будинок вчених ОНЦ РАМН. E-mail: v.udovichenko@cscrussia.ru

С.В. Іванов, В.І. Степаненко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Сучасний підхід до зовнішньої терапії дерматозів з порушенням кератинізації

Мета роботи — вивчити терапевтичну ефективність, безпечність та вигідність застосування лосьйону «Белосалік» 50 мл для лікування дерматозів волосистої частини голови з гіперкератозом.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 105 хворих з ураженням волосистої частини голови (51 — псоріаз, 54 — себорейний дерматит), яких було розподілено на дві групи. В першій групі (27 — із псоріазом і 28 — із себорейним дерматитом) хворим проведено лікування лосьйоном «Белосалік» 50 мл. У другій групі (50 пацієнтів) призначено терапію із застосуванням препарату «Дипросалік» 30 мл. Тривалість застосування препарату становила від 2 до 4 тижнів.

Результати та обговорення. Результати оцінювали за даними клінічного спостереження в динаміці. Під час застосування препарату «Белосалік» 50 мл як монотерапевтичного засобу в 55 пацієнтів з ураженням волосистої частини голови (псоріаз, себорейний дерматит) встановлено клінічну ремісію у 92,7 % випадків. Побічні ефекти і токсико-алергійні реакції у пацієнтів не спостерігалися.

Висновки. Висока терапевтична ефективність і безпечність лосьйону «Белосалік» 50 мл, а також значно більший об'єм флакона порівняно з аналогічними препаратами свідчить про його більшу вигідність для пацієнтів і дає підстави рекомендувати цей препарат для широкого застосування.

Ключові слова

Волосиста частина голови, псоріаз, себорейний дерматит, гіперкератоз, бетаметазон, «Белосалік», «Дипросалік».

Серед дерматозів, які виявляються гіперкератозом, найбільш поширені псоріаз і себорейний дерматит. Псоріаз — еритематозно-сквамозний дерматоз мультифакторної природи з домінуючим значенням генетичних факторів. Це захворювання характеризується гіперпроліферацією епідермальних клітин, порушенням кератинізації, запальною реакцією в дермі, змінами в органах і системах. Псоріаз зустрічається у 2–4 % населення. Згідно з літературними даними, у 33 % хворих на псоріаз дебют захворювання починається з ураження ділянок шкіри волосистої частини голови. Псоріатичні бляшки на шкірі волосистої ділянки голови з рясним лущенням супроводжуються свербіжем, що дратує хворих. Страждає їх самооцінка та особисте життя.

Ураження шкіри волосистої ділянки голови виявляють у 77,5 % хворих при стрес-індукованій формі псоріазу, у 89,3 % — при інфекційно зумовленій, у 90,2 % — при аутоімунному характері захворювання, у 65,5 % — при спорадичній формі псоріазу [9]. Найвиразнішою ознакою псоріазу

волосистої частини голови є поява так званої псоріатичної корони, коли бляшки поширюються на шкіру лоба. Основними виявами хвороби з ураженням волосистої частини голови є еритема, інфільтрація, лущення, сухість шкіри, відчуття її стягування, свербіж і печіння. Обмежене ураження часто діагностують як себорейний псоріаз. Нерідко у хворих на себорейний псоріаз у лусочках знаходять дріжджоподібні гриби, а також бактеріальну флору, які відіграють певну роль у формуванні цього захворювання. Зазвичай вогнища псоріазу на волосистій частині голови стійко зберігаються протягом багатьох років, тоді як на інших ділянках шкіри схильні до регресу. Найбільші діагностичні труднощі становить псоріаз із рясним дифузним лущенням без виражених запальних змін — так званий азбестоподібний псоріаз. При цій формі захворювання маси склеєних сріблястих лусочок перекривають одна одну на зразок черепиці і щільно прилягають до шкіри, перебіг дерматозу нерідко ускладнюється утворенням болісних тріщин за вушними рако-

винами. Інше ускладнення азбестоподібного псоріазу — волосяні муфти. Це щільні кератотичні утворення жовтувато-білого кольору, що оточують волосини. Швидкість росту волосся при псоріазі не підвищена, хоча, як відомо, для псоріазу типовою є прискорена проліферація клітин епідермісу і швидкий їх рух від базального шару до рогового. У випадках ураження волосистої частини голови діагноз псоріазу потрібно диференціювати із себорейним дерматитом, іхтіозом, атопічним дерматитом, червоним плескатим лишаєм, себорейною пухирчаткою і мікозами [6].

Себорейний дерматит зустрічається часто і вважається хронічним поверхневим захворюванням шкіри, що виявляється папуло-сквамозними висипами, які частіше розвиваються на тлі рідкої себореї. Волосся жирне, потовщене, має неприємний запах, на шкірі голови щільно закріплені жовтуватого кольору кірочки, лусочки. Себорейний дерматит можливий уже в перші місяці життя дитини («синдром чепця»), в пубертатному періоді, після 20 років і в старшому віці. Це захворювання має 2–5 % населення, зазвичай його перебіг нетяжкий, з поліпшенням улітку. Себорейний дерматит волосистої частини голови поділяють на сухий, жирний та ексудативний. Захворювання носить спадковий характер і повномувиліковуванню не піддається, але за умов правильного догляду за шкірою і протирецидивного лікування можна досягти стійкої ремісії. Характерно, що при себорейному дерматиті, за даними окремих дослідників, вироблення салюного секрету не підвищується, але в ньому міститься менше ніж у нормі вільних жирних кислот, сквалену і ефірів парафіну та відносно більше тригліцеридів і холестерину. Виникнення себорейного дерматиту пов'язують також з активністю дріжджоподібних грибів і бактерій. Зокрема, встановлено, що *Pityrosporum ovale* та *Propionibacterium acne* виробляють ліпазу, активують комплемент, викликають запалення і підвищують десквамацію [10]. Тяжка форма себорейного дерматиту волосистої частини голови, відома як стеатодермічний пітиріаз, характеризується великими жирними лусочками сіро-жовтого кольору, які разом з ексудатом утворюють кірки. Під кірками — гіперемована, волога поверхня. Ця форма себорейного дерматиту супроводжується сильним свербіжем, зумовленим, вірогідно, грибковою чи бактеріальною флорою. Інтенсивне розчухування може призвести до розвитку вираженої екзематизації зі значною ексудацією і утворенням рясних кірок.

Лікування десквамативних уражень волосистої частини голови до сьогодні пов'язане з труднощами. Місцева терапія є важливою складовою

лікування псоріазу та себорейного дерматиту з ураженням волосистої частини голови [4]. Також місцеві препарати поєднують із системною терапією. Для зовнішнього лікування застосовують препарати, що містять саліцилову кислоту, сечовину, сірку, дьоготь, нафталан, дитранол, стероїдні гормони, кальципрінол. Потрібно обирати таку схему лікування, яку добре переносять хворі і яка забезпечує максимально швидкий ефект, призначені препарати мають бути «комфортними» для пацієнтів [13]. Застосування деяких речовин обмежене через такі недоліки, як неприємний запах, забруднення білизни, одягу). Препарати дьогтю можуть викликати подразнення і гнійничкові захворювання шкіри. Призначення дьогтю і нафталану дещо обмежене при захворюваннях нірок. Вибір правильної лікарської форми є дуже важливим, як і вибір самої терапії [8].

Сучасна топічна терапія цих захворювань включає низку препаратів штучного і природного походження, серед яких вагоме місце посідають глюкокортикостероїдні гормони (ГКСГ). Минуло понад 50 років від часу присудження Нобелівської премії F. Hench, E. Kendall і T. Reichstein за впровадження ГКСГ у клінічну практику. Висока ефективність, потужна протизапальна дія, виражена імуномодельовальна активність зробили цю групу препаратів однією з найбільше застосовуваних при стероїдчутливих дерматозах [1].

Механізм протизапальної дії ГКСГ на молекулярному рівні все ще лишається недостатньо дослідженим. За спрощеним механізмом вільні стероїдні гормони дифундують крізь клітинну мембрану і кон'югують з цитоплазматичними рецепторами, після цього зв'язані рецептори транслокуються в ядро. Комплекс гормон—рецептор зв'язується з рецепторною ділянкою однієї нитки ДНК, який належить до конкретного гена, і активує його транскрипцію. Відбувається реверс специфічної мРНК із ядра до рибосом. У результаті трансляції РНК на рибосомах синтезуються різні регуляторні білки. Одним з найважливіших є ліпокортин, який інгібує фермент фосфоліпазу- α_2 і таким чином пригнічує синтез простагландинів, тромбоцитарного фактора і лейкотрієнів, що відіграють ключову роль у розвитку запальної реакції. Водночас новітні дослідження свідчать, що механізм дії ГКСГ значно складніший, у ньому, крім рецепторів, беруть участь різні молекули, які опосередковують сигнал, а також транскрипційні молекули, наприклад, AP-1, NF- κ B та 1- κ Bx. Імуносупресивний вплив ГКСГ пояснюють наявністю специфічних глюкокортико-рецепторів на лімфоїдних клітинах [11].

Таблиця. Порівняльна характеристика деяких топічних ГКСГ

Діюча речовина	Проти- запальна активність, ум. од.*	Гальму- вання секреції АКТГ, ум. од.	Вплив на вуглеводний обмін, ум. од.	Гранична доза, при якій розвивається синдром Кушинга, мг	Затримка Na ⁺	Період напів- розпаду, год	Еквіва- лентна доза, мг
Гідрокортизон	1	3	1	30	++	8–12	20
Преднізолон	4	4	4	10	+	8–12	5
Метилпреднізолон	5	4	4	8	0	12–36	4
Тріамцинолон	5	5	6	8	0	12–36	4
Бетаметазон	30	35	30	2	0	36–72	0,75

Примітка. * Активність кортизону взято за 1 ум. од.

Місцеві кортикостероїдні препарати в клінічну дерматологічну практику запровадили М.В. Sulsberger і V.H. Witten на початку п'ятдесятих років минулого сторіччя. Ознаменували революцію в лікуванні запальних захворювань шкіри, ці препарати і сьогодні зберігають провідні позиції в терапії найпоширеніших дерматозів [16]. Метаболічний ефект ГКСГ у разі топічного застосування пояснюється тим, що вони:

- гальмують синтез глікозаміногліканів, колагену і еластину, зменшують вивільнення гістаміну та інших протизапальних медіаторів, редукують тучні клітини і клітини Лангерганса;
- блокують синтез нуклеїнових кислот (насамперед ДНК) в імункомпетентних клітинах, базальному шарі епідермісу і фібробластах;
- знижують продукцію простагландинів, лейкотрієнів, тромбоксанів шляхом блокування активності фосфоліпази- α 2.

Потужна протизапальна, гіпоалергічна, імуносупресивна активність, а також вазоконстрикторний, протисвербіжний, антипроліферативний і антимітотичний ефекти — всі ці фактори в сукупності визначають значну комплаєнтність ГКСГ [12]. Відносно слабкі і м'які, за сучасними уявленнями, гідрокортизонацетатні препарати першої генерації відіграли свою переломну роль у зовнішній терапії дерматозів. З часом фармакологи навчилися змінювати структуру ГКСГ для досягнення більшої їх ефективності (таблиця).

В Україні зареєстровано значну кількість топічних ГКСГ, що створює для практичного лікаря певні труднощі вибору конкретного засобу в тій чи іншій клінічній ситуації [5]. Розв'язанню цієї проблеми суттєво сприяє застосування раціональної європейської класифікації, яка виділяє чотири класи зовнішніх ГКСГ: I — слабкі; II — помірної сили; III — сильні; IV — дуже сильні. Препарати I класу застосовують у випадках

слабо виражених запальних явищ та локалізації висипу на тонкій і ніжній шкірі. У зв'язку з низькою клінічною ефективністю в наш час ці препарати практично не застосовують у дерматологічній практиці. Препарати II класу призначають, коли потрібно швидко усунути гостру запальну реакцію в так званих чутливих зонах шкіри. Топічні ГКСГ III класу активно і часто використовують при загостренні хронічних, резистентних процесів у шкірі, щоб швидко зупинити значно виражені запальні явища. Препарати IV класу сильної терапевтичної активності за силою дії можна порівняти із системними ГКСГ. Їх слід призначати хворим не більше ніж на два тижні у разі тривалих, інфільтрованих вогнищ хронічних дерматозів на обмежених ділянках шкіри [7].

Топічні препарати для лікування уражень волосистої частини голови повинні відповідати таким критеріям:

- добра гігієнічна і косметична переносність;
- очікуваний ефект має бути потужним і наставати швидко;
- пролонгованість дії (нанесення не частіше як двічі на добу);
- мінімальний ризик розвитку системних побічних реакцій.

Відповідно до цих потреб лікар підбирає хімічну структуру препарату, лікарську форму і методику застосування. Заслужують на увагу препарати на основі бетаметазону, що входить до III класу ГКС за класифікацією Miller & Munro і є золотим стандартом завдяки високій протизапальній і протисвербіжній активності. Бетаметазону дипропіонат — це фторована сполука високоактивного ГКСГ, що характеризується пролонгованою дією. Потужність і тривалість впливу забезпечується галогенізацією та за рахунок потрійного метилування і етерифікації, що зумовлює високу безпечність. За протизапальною активністю бетаметазону дипропіонат

перевищує триамцинолон у 6 разів, ефективна доза препарату (у ваговому еквіваленті) відповідно в 4–6 разів менша [14].

За хімічною структурою група бетаметазону представлена двома його варіантами: у вигляді валеріату (один ефірний ланцюжок) і у вигляді дипропіонату (два ефірних ланцюжки). Швидкість усмоктування топічних ГКСГ залежить від лікарської форми та ліпофільності. Чим вона вища, тим більша концентрація створюється у клітинах шкіри і менша — в крові. Наявність у шкірі естераз, які розщеплюють ефірні зв'язки, призводить до активації стероїду і його взаємодії зі стероїдними рецепторами, що розташовані в цитоплазмі клітин шкіри. Важливо, що процес біоактивації бетаметазону дипропіонату в запаленій шкірі відбувається значно швидше, ніж у нормальній. Чим вищий ступінь етерифікації топічного ГКСГ, тим більша його ліпофільність, а отже, і швидкість та глибина проникнення у вогнище запалення, з одного боку, а з іншого — сила та тривалість дії. В цьому випадку бетаметазону дипропіонат, який є діефіром, має вищі показники, ніж бетаметазону валеріат (моноефір) за всіма цими критеріями [3].

Водночас місцеве застосування препаратів, що містять бетаметазону дипропіонат, дещо ускладнене при хворобах шкіри волосистої частини голови з гіперкератозом. Рясні нашарування лусочок і кірок перешкоджають вільному проникненню діючої речовини в уражену шкіру. При таких клінічних формах добре зарекомендували себе комбіновані препарати, які поряд з ГКСГ містять кератолітики, зокрема саліцилову кислоту. Саліцилова кислота розм'якшує пласти гіперкератотичних нашарувань, що лущаться, сприяючи очищенню вогнищ і прискоренню регресу, а також нормалізує рН шкіри. Саліцилова кислота сама легко проникає у шкіру, а також підсилює здатність інших препаратів, зокрема ГКСГ, проникати всередину шкіри крізь змінений, потовщений роговий шар. Гіперкератоз при захворюваннях волосистої частини голови спричинює розвиток бактеріальної, дріжджової та вірусної флори, тому також важливим є протимікробний ефект саліцилової кислоти — як лікувальний, так і для профілактики розвитку піддермії [2]. Таким чином, при тривалих хронічних дерматозах, коли виражений гіперкератоз, лущення і сухість на поверхні патологічних вогнищ перешкоджають проникненню місцевих ГКСГ (у вигляді монопрепаратів) у шкіру і знижують їх ефективність, доцільно призначати пацієнтам топічні стероїди в комбінації з кератолітиками, які розчиняють та розпушують рогові нашарування на поверхні вогнищ [15].

На сучасному етапі до групи бетаметазонів входять препарати (як монопрепарати, так і комбіновані — з антисептиками і кератолітиками) різних виробників. Найбільш відомим гормональним препаратом з кератолітичним ефектом для зовнішнього застосування є «Дипросалік» фірми «Шеринг-Плау» (США) у формі лосьйону об'ємом 30 мл і мазі, що містить бетаметазону дипропіонат (0,05 %) і саліцилову кислоту (2 % у лосьйоні, 3 % в мазі).

Серед препаратів, представлених на фармацевтичному ринку України, також привертає увагу аналогічний препарат «Белосалік» 50 мл виробництва фірми «Белупо» (Республіка Хорватія) у формі лосьйону (50 мл) і мазі, які містять такі ж самі концентрації бетаметазону дипропіонату і саліцилової кислоти. Лосьйон особливо зручний для застосування на волосисту частину голови. Він легко розподіляється по вогнищу ураження, не замаслює і не склеює волосся, не сушить шкіру і не залишає видимих слідів. Мазь чи лосьйон наносять 1–2 рази на добу на уражені ділянки і злегка втирають.

Мета роботи — оцінити клінічну ефективність і вигідність застосування лосьйону «Белосалік» 50 мл порівняно з лосьйоном «Дипросалік» 30 мл для лікування уражень волосистої частини голови при псоріазі та себорейному дерматиті.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебував 51 хворий на псоріаз з ізольованим або переважним ураженням волосистої частини голови, а також 54 хворих на себорейний дерматит волосистої частини голови. Вік пацієнтів із псоріазом (чоловіків — 32, жінок — 19) становив від 15 до 46 років, в середньому $(29,1 \pm 1,6)$ року, вік пацієнтів із себорейним дерматитом (чоловіків — 25, жінок — 29) — від 13 до 42 років, в середньому $(23,4 \pm 2,1)$ року. Тривалість псоріазу — від 1 до 19 років, у середньому $(5,2 \pm 1,8)$ року, себорейного дерматиту — від 5 місяців до 9 років, у середньому $(3,5 \pm 1,2)$ року. Згідно з анамнезом, у більшості пацієнтів ураження волосистої частини голови характеризувалося резистентністю до терапії. Всі хворі до проведення лікування підлягали загальноклінічному і спеціальному обстеженню, що передбачало дослідження загального аналізу крові і сечі, біохімічних показників функції печінки та окремих гормонів сироватки крові.

У всіх обстежених із псоріазом діагностовано стаціонарну стадію захворювання. Клінічна картина ураження характеризувалася як наявністю окремих різко обмежених вогнищ нашарування лусочок різного розміру, так і дифузним уражен-

ням шкіри з переходом на поверхню лоба. У 4 пацієнтів псоріаз перебігав за азбестоподібним типом, у 5 — за себорейним. Більшість пацієнтів (92 %) скаржилися на виражений свербіж та відчуття стягування шкіри.

У хворих на себорейний дерматит у клінічній картині, крім рясного епідермального лущення і жирових кірок, спостерігалася гіперемія шкіри, часом інтенсивна. У деяких пацієнтів виявлено підвищену вологість шкіри у вогнищах та ексудацію внаслідок розчухування. Після висихання ексудату формувалися сіро-жовті кірки.

Усіх обстежених шляхом сліпої рандомізації було розподілено на дві групи спостереження. У першій групі 27 хворих на псоріаз та 28 пацієнтів із себорейним дерматитом лікували лосьйоном «Белосалік» 50 мл. У другій групі 24 хворих на псоріаз і 26 пацієнтів із себорейним дерматитом використовували лосьйон «Дипросалік». Препарати застосовували у вигляді монотерапії, наносили двічі на добу на уражені ділянки і злегка втирали. У разі поширення ураження на шкіру лоба її додатково обробляли відповідними мазями.

Результати та обговорення

У 27 хворих на псоріаз, які отримували місцеве лікування лосьйоном «Белосалік» 50 мл, зникнення шкірного свербіжу реєструвалося через 6–8 днів (у середньому $7,1 \pm 1,4$), зменшення гіперемії та інфільтрації в ділянці висипів — на 8–12-й день (у середньому $9,6 \pm 2,3$). Спостерігалася поступове сплюснення великих папул і бляшок, поява кільцеподібних фігур і формування псевдоатрофічного віночка Воронова. На початку четвертого тижня (22-й день) лікування у 17 хворих із 27 (62,9 %) зареєстровано клінічне одужання, у 8 (29,6 %) — значне поліпшення, у 2 (7,4 %) — поліпшення. Лікування лосьйоном і мазью «Белосалік» 50 мл усі пацієнти перенесли задовільно. 9 хворих продовжували аплікації лосьйоном «Белосалік» 50 мл ще протягом 7–10 днів, але повного регресу папульозних ефлоресценцій вдалося досягти тільки в 6 випадках, у 3 пацієнтів залишилися помірно інфільтровані окремі бляшки.

Місцеве лікування лосьйоном «Дипросалік» 24 хворих на псоріаз сприяло припиненню свербіжу через 4–7 днів (у середньому $5,7 \pm 1,4$), зменшенню гіперемії та інфільтрації в ділянці висипів — на 7–10-й день (у середньому $8,2 \pm 1,7$). На 22-й день лікування клінічне одужання зареєстровано в 16 (66,7 %) хворих, значне поліпшення — у 7 (29,2%), поліпшення в 1 пацієнта.

У 28 хворих на себорейний дерматит, які отримували місцеве лікування лосьйоном «Белосалік» 50 мл, зникнення шкірного свербіжу і

ефект «охолодження» реєструвалися через 2–4 дні (у середньому $3,3 \pm 1,5$), очищення від лусочок і кірок, значне зменшення гіперемії і мокноття — на 3–6-й день (у середньому $5,4 \pm 1,2$). На початку третього тижня (15-й день) лікування у 24 (85,7 %) хворих зареєстровано клінічне одужання, у 3 (10,7 %) — значне поліпшення, у 1 — поліпшення. Цього хворого з вираженою патологією травної системи (хронічний гастроентероколіт) було направлено до терапевта. У 3 хворих, які продовжували лікування, клінічного одужання було досягнуто на 18–21-й день терапії.

Місцеве лікування лосьйоном «Дипросалік» у 26 хворих на себорейний дерматит сприяло зникненню свербіжу шкіри голови на 1–3-й день (у середньому $2,4 \pm 0,9$), очищенню від лусочок і кірок, значному зменшенню гіперемії і мокноття — на 3–5-й день (у середньому $4,7 \pm 1,3$). На початку третього тижня (15-й день) лікування у 25 (89,3 %) хворих настало клінічне одужання, у 3 (10,7 %) — значне поліпшення.

Порівняльний аналіз лосьйонів «Белосалік» 50 мл та «Дипросалік» указував на достатньо високу клінічну ефективність обох препаратів. Відмінності щодо швидкості елімінації основних клінічних ознак були статистично недостовірними ($p > 0,1$).

На курс лікування використано приблизно однаковий об'єм препаратів. Однак флакон «Белосаліка» 50 мл на 20 мл більший, ніж «Дипросаліка», що вигідніше для пацієнта.

Крім цього, у 23 хворих лікування волосистої частини голови лосьйоном «Белосалік» 50 мл (у відповідній групі — лосьйоном «Дипросалік») доповнювалося за клінічним показанням аплікаціями мазі «Белосалік» 50 мл (у відповідній групі — мазі «Дипросалік») на гладеньку шкіру голови. Побічні реакції та ускладнення не спостерігалися. Динамічна оцінка результатів клінічних лабораторних обстежень у пацієнтів, які отримали відповідне лікування, не виявила патологічних відхилень від попередніх показників.

Таким чином, лосьйон «Белосалік» 50 мл достатньо швидко видаляє гіперкератоз та інфільтрацію, зумовлює ефект «охолодження»; забезпечує гігієнічну і косметичну привабливість для пацієнтів; сприяє розм'якшенню і швидкому регресу псоріатичних бляшок; має доступну ціну і значно більший об'єм флакона (на 20 мл) порівняно з «Дипросаліком». Хворі вказували на добру переносність лосьйону «Белосалік» 50 мл та його зручність у використанні.

Висновки

Лосьйон «Белосалік» 50 мл є високоефективним місцевим лікарським засобом при ураженнях

шкіри волосистої частини голови, що супроводжуються гіперкератозом, зокрема псоріазі та себореїному дерматиті. Препарат характеризується високим індексом клінічного вилікування та високим комплаєнсом, має доступну ціну і значно більший об'єм флакона (на 20 мл) порівняно з

«Дипросаліком», що свідчить про його вигідність для пацієнтів. Виразна та достатньо швидка терапевтична ефективність у поєднанні з доброю переносністю дають підстави рекомендувати лосьйон «Белосалік» як препарат вибору для місцевої монотерапії при дерматозах з гіперкератозами.

Список літератури

1. Белоусова Т.А., Кочергин Н.Г., Кривда А.Ю. Кортикостероидные препараты для наружного применения // Росс. журн. кожн. и венер. болезней.— 1998.— № 3.— С. 78—79.
2. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // Русск. мед. журн.— 2001.— № 20.— С. 1318—1323.
3. Коляденко В.Г., Чернышов П.В. Комбинированные препараты группы бетаметазона в лечении аллергодерматозов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 1.— С. 31—34.
4. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов.— Тверь: Губернская медицина, 2001.— С. 5—92.
5. Кочергин Н.Г., Новоселов В.С. Наружная терапия стероидочувствительных дерматозов: врачебный выбор // Врач.— 2006.— № 2.— С. 42—46.
6. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Псориатическая болезнь.— Екатеринбург, 2002.— 193 с.
7. Кутасевич Я.Ф. Современные подходы к применению топических глюкокортикостероидов // Журн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 1.— С. 95—99.
8. Малова И.О. Псориаз волосистой части головы: современный поход к наружной терапии // Дерматовенерол. и дерматокосметол.— 2012.— № 3.— С. 2—6.
9. Фитцпатрик Д.Е., Элинг Д.Л. Секреты дерматологии.— М.: Бином, 1999.— С. 55—63.
10. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение.— М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 672 с.
11. Adcock I.M. Molecular mechanism of glucocorticoid actions // Pulm. Pharm. Ther.— 2000.— Vol. 13, N 3.— P. 115—126.
12. Barnes P.J. Optimizing the anti-inflammatory effects of corticosteroids // Eur. Resp. Rev.— 2001.— Vol. 11, N 78.— P. 15—22.
13. Chan C.S., Van Voorhees A.S., Lebwohl M.G. et al. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation // J. Am. Acad. Dermatol.— 2009.— Vol. 60.— P. 962—971.
14. Feldman S.R., Housman T.S. Patients vehicle preference for corticosteroid treatments of scalp psoriasis // Am. J. Clin. Dermatol.— 2003.— Vol. 4.— P. 221—224.
15. Housman T.S., Mellen B.G., Rapp S.R. et al. Patients with psoriasis prefer solution and foam vehicles: a quantitative assessment of vehicle preference // Cutis.— 2002.— Vol. 70.— P. 327—332.
16. Stern R.S. The pattern of topical corticosteroid prescribing in the USA, 1989—1991 // J. Am. Acad. Dermatol.— 1996.— Vol. 35, N 2.— P. 183—186.

С.В. Иванов, В.И. Степаненко

Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, Київ

Современный подход к наружной терапии дерматозов с нарушением кератинизации

Цель работы — изучить эффективность и безопасность применения лосьона «Белосалик» 50 мл в лечении дерматозов волосистой части головы с гиперкератозом.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 105 больных с поражением волосистой части головы (51 — псориаз, 54 — себорейный дерматит), которых было разделено на две группы. В первой группе (27 — с псориазом и 28 — с себорейным дерматитом) больным проведено лечение лосьоном «Белосалик» 50 мл. Во второй группе (50 пациентов) проведено терапию с применением препарата «Дипросалик». Длительность применения препарата — от 2 до 4 недель.

Результаты и обсуждение. Результаты оценивали по данным клинического наблюдения в динамике. При применении препарата «Белосалик» 50 мл как монотерапевтического средства у 55 пациентов с поражением волосистой части головы (псориаз, себорейный дерматит) установлена клиническая ремиссия у 92,7 % больных. Побочные эффекты и токсико-аллергические реакции у пациентов не наблюдались.

Выводы. Высокая терапевтическая эффективность и безопасность лосьона «Белосалик» 50 мл, а также значительно больший объем флакона по сравнению с аналогичными препаратами свидетельствует о его большей выгоде для пациентов, позволяет рекомендовать этот препарат для широкого применения.

Ключевые слова: волосистая часть головы, псориаз, себорейный дерматит, гиперкератоз, бетаметазон, «Белосалик», «Дипросалик».

S.V. Ivanov, V.I. Stepanenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Modern approach to external therapy of dermatoses with disorder of keratinization

The aim of the study was to examine the efficacy and safety of using «Belosalic» 50 ml lotion in the treatment of dermatoses of the scalp with hyperkeratosis.

Materials and methods. The study included 105 patients with lesion of the scalp (51 – psoriasis, 54 – seborrheic dermatitis) that were divided in two different groups. Patients of the first group (27 – with psoriasis and 28 – with seborrheic dermatitis) were treated with «Belosalic» 50 ml lotion. The second group (50 patients) was treated with «Diprosalic» medication. The duration of using the drug was 2–4 weeks.

Results and discussion. The efficacy of treatment was evaluated by clinical signs in dynamics. Using «Belosalic» 50 ml drug as a monotherapy agent in 55 patients with lesion of the scalp (psoriasis, seborrheic dermatitis) resulted in clinical cure of 92.7 % patients. No side effects and toxic-allergic reactions were observed in patients.

Conclusions. High therapeutic efficacy and safety of «Belosalic» 50 ml lotion 50 ml and in a bottle of a much larger volume compared with similar drugs indicates its greater advantage to patients. This drug can be recommended for general use.

Key words: scalp, psoriasis, seborrheic dermatitis, hyperkeratosis, betametazon, «Belosalic», «Diprosalic». □

Дані про авторів:

Іванов Сергій Володимирович, к. мед. н., доцент кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Степаненко Віктор Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1

И.А. Бабюк¹, П.Д. Цветкова², И.Б. Рымарь¹, Л.А. Борлова¹

¹ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины», Донецк

²Софийский институт экспериментальной морфологии и антропологии БАН, Болгария

Базовое лечение генитальной герпесвирусной инфекции

Представлены современные данные литературы об эпидемиологии, клинике и лечении генитального герпеса.

Материалы и методы. Исследования проведены у 70 пациентов (42 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 27 до 49 лет с верифицированным диагнозом генитального герпетического инфицирования. Из них на основании жалоб, анамнеза заболевания, объективного осмотра и результатов серологического обследования 40 пациентам выставлен окончательный диагноз: хронический рецидивирующий генитальный герпес.

Результаты и обсуждение. Проведена оценка эффективности комплексного лечения: «Ацикловир СТАДА» и лавомакс. Проведенное исследование указывает на целесообразность использования индукторов эндогенных интерферонов («Лавомакс») и супрессивной терапии («Ацикловир СТАДА») для лечения генитального герпеса.

Выводы. Правильно составленная противовирусная терапия может быть высокоэффективна. Оценка эффективности монотерапии (ацикловир) рецидивирующего генитального герпеса у мужчин показала выраженную клиническую (88,3 %), вирусологическую и противорецидивную (46,6 %) активность препарата. При комбинированном использовании препаратов «Ацикловир СТАДА» и «Лавомакса» к концу наблюдения (спустя 1 год) за пациентами второй группы отмечалась максимальная клиническая, вирусологическая и противорецидивная эффективность, что указывает на целесообразность использования индукторов эндогенных интерферонов («Лавомакс») и супрессивной терапии («Ацикловир СТАДА»).

Ключевые слова

Генитальный герпес, «Ацикловир СТАДА», «Лавомакс», супрессивная терапия, индукторы интерферона.

В последние десятилетия во всем мире отмечается рост уровня распространенности инфекции и осложнений, вызванных вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2). Например, за последние двадцать лет повсеместно, особенно среди беременных в Швеции, Англии и Уэльсе, показатель инфицированности населения увеличился в 4–5 раз [9]. Тогда как в США, странах Северной Европы и Японии чаще регистрируют больных ВПГ-1, что объясняется возросшими социально-экономическими стандартами и более редкому заражению ВПГ-1 в детском возрасте [8]. Однако повышается риск заражения данным видом вируса при половых контактах. Следует отметить, что генитальный герпес, вызванный ВПГ-2, реактивируется существенно чаще, чем высыпания, обусловленные ВПГ-1.

ВПГ-2 относится к семейству *Herpesviridae* и роду *Herpesvirus* [1]. Характеризуется коротким промежутком времени развития, быстрым распространением по клеткам и выраженным цито-

токсическим действием. Одной из особенностей ВПГ-2, характерной и для других представителей этого семейства, является их способность к бессимптомному (латентному) сохранению в организме после первичного инфицирования с последующей периодической активацией и развитием клинически выраженного заболевания. Установлено, что местом латентного сохранения инфекции являются чувствительные ганглии тазовых нервов человека [4]. Активирующие факторы различны (стрессы, хронические заболевания, переохлаждения и т. п.), но главный — ухудшение иммунологического статуса макроорганизма под воздействием экзогенных и эндогенных неблагоприятных факторов.

Также генитальный герпес (ГГ) можно отнести к интеграционным болезням, так как геном вируса сливается с геномом клетки хозяина, что вызывает нарушение состояния иммунитета макроорганизма и затруднение его полной санации [3].

Передача герпесвірусної інфекції проходить воздушно-капельним путем, а також при генітальних, орогенітальних і анальних сексуальних контактах від осіб з вираженими клінічними проявленнями хвороби і вірусоносителями. Клінічні симптоми хвороби в 20–30 % випадків проявляються через 5–7 днів після інфікування в формі бульбашок, ерозій, зуду, жодження, болю в очагах ураження. До 70 % випадків захворювання може уражати безсимптомно [1]. Вірус також може уражати центральну нервову систему (в формі енцефаліта, менингоенцефаліта, мієліта), інші органи, шкірні покриви і слизові оболонки, що розглядається як загальне системне захворювання [4].

Вероятність діагностування генітальної інфекції слід особливо врахувати у пацієнтів:

- які протягом життя мали більше п'яти сексуальних партнерів;
- у яких були сексуальні контакти з партнером, достовірно мають герпес статевих органів;
- у яких виявляються рецидивуючі очагові ураження або симптоматичні ураження в області крестцових дерматомів.

Ефективність застосування топічних протівірусних препаратів при ГГ не доведена. А застосування тільки одного з основних підходів до лікування рецидивуючих вірусних інфекцій – протівірусні хіміопрепарати, індуктори ендogenous інтерферона, серотерапія специфічними імуноглобулінами людини або імунізованих тварин – не завжди достатньо ефективною [3, 4, 8]. Можливий спектр їх побічних впливів (на різні класи лейкоцитів, функцію нирок і інших внутрішніх органів), утворення резистентних штамів вірусу вказують на актуальність і необхідність вивчення традиційних методів лікування, також розробки і впровадження в практичну медицину нових тактичних підходів в етіотропної і патогенетичної терапії рецидивуючого ГГ.

В частині, в наукових публікаціях наведені дані, що найбільш результативною в базовому лікуванні при герпетичній інфекції є застосування протівірусного препарату ацикловір і його аналогів, ефективно використовуваних для супресивної терапії при ГГ у імунотропних пацієнтів [6]. Ацикловір є специфічним інгібітором ДНК-полімерази ВПГ, блокує синтез вірусної ДНК і реплікацію збудителя. Згідно з багаточисельними клінічними спостереженнями,

найбільш терапевтичний ефект ацикловіра досягається при призначенні препарату негайно в стадії продромальних або початкових шкірних висипань. Лікування в стадії перших ознак герпеса досить часто дозволяє упередити подальше розвиток хвороби. А застосування ацикловіра на 2–3-й день ГГ сприяє скороченню термінів висипань на 5–7-й день [5].

Встановлені відповідні відмінності ефективності протівірусної терапії, спрямовані на припинення клінічних проявів герпетичної інфекції, відповідають сучасним уявленням про віруліцидну і віростатичну дію цього ациклического нуклеозиду в залежності від стадії реплікації ВПГ. В частині, якщо при ранньому включенні в ланцюг ДНК він перериває механізм реплікації в самому початку патологічного процесу і запобігає формуванню нових («дочірних») вірусних частинок, то застосування препарату в стадії синтезу сприяє з'явленню неповноцінних, дефективних вірусів, які втрачають здатність до подальшої реплікації. В обох випадках механізм реплікації вірусу припиняється. При цьому в першому випадку застосування ацикловіра дозволяє упередити розвиток клінічних проявів хвороби, а во другому збудитель частково проявляє цитоплазматичну дію [7].

З інших протівірусних препаратів викликають інтерес індуктори ендogenous інтерферона, які в відмінності від нативних і рекомбінантних інтерферонів не мають антигенних здатностей і інгібують внутрішньоклітинне розмноження ВПГ-2 [3]. Так, «Лавомакс» (тілорон) навіть при однократному введенні забезпечує тривалу циркуляцію так званого пізнього інтерферона (смісь всіх видів альфа-, бета- і гамма-ендogenous інтерферона з високою протівірусною активністю) на терапевтичному рівні і в період 5–7 днів. Також дослідження Г.І. Маврова і співавт. (2005) на клітинних моделях демонструють здатність ендogenous індукторів інтерферона регулювати цитокіновий профіль клітин різного походження і модулювати його при внутрішньоклітинній вірусній інфекції.

При всій очевидності ефективності ацикловіра як базового препарату в лікуванні ВПГ-1 і/або ВПГ-2 ряд авторів встановили, що навіть в випадках багаторічного щоденного його прийому, який забезпечував відсутність клінічних загострень в заданий період, рецидиви генітального герпеса негайно після закінчення відповідного лікування відновлювалися приблизно в

15 % случаев, когда штаммы ВПГ проявляли резистентность к ацикловиру [7].

В этих случаях рекомендуют назначать комбинацию ацикловира с противовирусными препаратами других групп. Например, индуктором эндогенного интерферона «Лавомакс».

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 70 пациентов (42 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 27 до 49 лет с верифицированным диагнозом генитального герпетического инфицирования. На основании жалоб, анамнеза заболевания, объективного осмотра и результатов серологического обследования 40 пациентам установлен окончательный диагноз: хронический рецидивирующий генитальный герпес.

В клиническом наблюдении не участвовали пациенты с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, злокачественными образованиями, аллергическими реакциями в анамнезе. После лечения пациенты находились под наблюдением в течение 12 мес.

Объективно на фоне гиперемированной и отежной кожи выявлялись единичные (14) и множественные (56) пузырьки с серозным или мутным содержимым, пустулы, красно-розовые эрозии и мелкие язвочки с мелкофестончатymi очертаниями, покрытые желто-серым налетом. Высыпания у мужчин локализовались на головке и стволе полового члена, внутреннем листке крайней плоти и венечной борозде, у женщин — на коже и слизистых оболочках больших и малых половых губ, в области влагалища, промежности и области ануса. Высыпания локализовались в 78 % случаев на площади до 2 см², в 22 % — от 2,5 до 3,5 см². Субъективно больных беспокоили зуд, жжение, некоторая болезненность в области высыпаний, у 8 — болезненность при мочеиспускании, у 5 — при акте дефекации, у 4 — неврологические проявления, у 4 — лихорадка.

У 12 пациентов также диагностированы остроконечные кандиломы. Высыпания у мужчин (4) локализовались на венечной борозде полового члена и внутреннем листке крайней плоти, у женщин (8) — у входа во влагалище, в области промежности и ануса.

Пациенты были распределены на две группы: I (n = 30) — с дебютом генитального герпеса, II (n = 40) — с диагнозом хронический рецидивирующий генитальный герпес.

Всем больным, согласно действующим инструкциям, проводили лечение противовирусными препаратами как системного, так и местного действия. В 1-й группе больных — препарат «Ацикловир СТАДА» (Нижфарм-СТАДА, Россия)

внутри после еды по 800 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 800 мг в сутки до 1 мес. Больным 2-й группы назначали ацикловир по указанной схеме в комбинации с «Лавомаксом» (тилорон) производства Нижфарм-СТАДА (Россия): по 1-й таблетке (125 мг) в первый и второй день лечения, затем 2/3 день на курс 20 таблеток. Наружно всем больным: высыпания обрабатывали 1 % растворами анилиновых красителей, после чего наносили 2 % мазь с ацикловиrom 4 раза в сутки на протяжении 10 дней и более.

При наличии у пациентов остроконечных кондилом местно наносили препарат — кератолитик колломак («Heinrich Mack», Германия), в 10,0 г раствора которого содержится: 2,0 г салициловой кислоты, 0,5 г молочной кислоты, 0,2 г полидоканола и др. «Колломак» наносился на кандиломы по 1 капле 1 раз в сутки, до их полного отторжения (в среднем через 4–5 дней после начала лечения происходило отторжение образований).

Оценка эффективности лечения проводилась на основании динамики клинических симптомов ГВИ, отсутствия этиологического фактора воспалительного процесса (нормализация уровней титра антител в сыворотке крови) и рецидивов заболевания в течение 12 месяцев.

В зимний период пациенты 2-й группы также для профилактики рецидивов герпесвирусной инфекции получали «Ацикловир СТАДА» по 400 мг два раза в сутки и «Лавомакс» по 1-й таблетке через каждые 5 дней в течение 3–4 нед (что также являлось профилактикой гриппа и ОРВИ).

Результаты и обсуждение

В первой группе больных (n = 30) при использовании монотерапии «Ацикловиrom СТАДА» имело место снижение клинических признаков воспалительного процесса, с 5–6 дня лечения имело место снижение клинических признаков заболевания. Снижение титра антител наблюдалось у 8 пациентов (26,6 %), его исчезновение — у 22 (73,3 %) через 1,5–2 мес после лечения. В течение последующих 11 мес наблюдения рецидив ГГ наблюдался у 4 (26,7 %) мужчин. При этом воспаление носило менее интенсивный характер. Повторный рецидив отмечался у 2-х из них, что составило 13,35 %. При повторном рецидиве больным назначена повторная комплексная противовирусная терапия.

Во второй группе больных (n = 40) этиопатогенетическое лечение в комбинации «Ацикловир СТАДА» и «Лавомакс» (тилорон) способствовало регрессу клинических признаков уже с 4-го дня и более быстрый регресс на 5–6 день. Уже к концу лечения (через 1 мес) у 30 (75,0 %) больных наблюдалась нормализация уровня антител периферической крови, у остальных



Рисунок. Алгоритм диагностики и лечения первичного эпизода и рецидивирующего генитального герпеса

10 (25 %) — его исчезновение к концу 2–3 мес наблюдений. В течение последующего наблюдения (12 мес) рецидивов не отмечалось.

Профилактический прием в зимний период ацикловира и лавомакса являлся во всех случаях эффективной профилактикой не только рецидивов ГГ, но также гриппа и острых респираторных вирусных заболеваний в течение года. На явления идиосинкразии и аллергические реакции больные не указывали.

Выводы

Генитальный герпес является распространенным заболеванием, которое могут вызвать ВПГ типов 1 и 2. В большинстве случаев первые признаки заражения ВПГ являются следствием реактивации существующей латентной инфекции, а не недавнего первичного заражения.

Правильно составленная антивирусная терапия может быть высокоэффективна. Оценка эф-

фективности монотерапии (ацикловир) рецидивирующего генитального герпеса у мужчин показала выраженную клиническую (88,3 %), вирусологическую и противорецидивную (46,6 %) активность препарата.

При комбинированном использовании «Ацикловира СТАДА» и «Лавомакса» к концу наблюдения (спустя 1 год) за пациентами второй группы отмечалась максимальная клиническая, вирусологическая и противорецидивная эффективность, что указывает на целесообразность использования индукторов эндогенных интерферонов («Лавомакс») и супрессивной терапии («Ацикловир СТАДА»).

Терапию рекомендуется начинать как можно раньше, наибольшая эффективность отмечается, если лечение было начато в момент появления предвестников (зуд, покраснение) либо в первые 48 часов от первого проявления признаков заболевания (везикулы, эрозии).

Список литературы

1. Айзятупов Р.Ф., Нагорный А.Е. Современные подходы и принципы лечения вирусной инфекции мочеполовой

сферы // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2005.— № 1–2 (8).— С. 226–229.

2. Айзятупов Р.Ф., Юхименко В.В., Ермилова Н.В. Лечение вирусных заболеваний кожи и слизистых, осложненных

- вторичної інфекцією // Журн. дерматовенерол. та косметол ім. М.О. Торсуєва.— 2010.— № 3—4 (22).— С. 129—133.
3. Мавров Г.І., Бондаренко Г.М., Чінов Г.П. Патогенетична терапія хворих на резистентний герпес, хламідіоз та сифіліс шляхом регулювання цитокинового профілю: Методичні рекомендації.— К., 2005.— 19 с.
 4. Руденко А.В., Ромащенко О.В., Курліков В.Т. та ін. Генітальний герпес та його роль в патології: нові методи лікування // Здоров'я мужчини.— 2005.— № 2 (13).— С. 3—6.
 5. Степаненко В.І. Комплексна діагностика та терапія генітального герпесу // Дерматол., косметол., сексопатол.— № 1—2 (II).— 2008.— С. 187—208.
 6. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес.— Нижний Новгород—Москва: НГМА, 1997.— С. 57—61.
 7. Хахалик Л.Н. Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпес-вирусных инфекций // Неизвестная эпидемия: герпес.— Смоленск, 1997.— С. 38—57.
 8. Naesevs L., Clerg E. New methods in treatment of herpetic infection // J. of the IHME «Herpes».— 2001.— N 8 (1).— P. 11—16.
 9. Rinaldo C.R. Immune suppression by herpes viruses // Ann. Rev. Med.— 1990.— Vol. 41.— P. 331—338.

І.О. Бабюк¹, П.Д. Цветкова², І.Б. Римар¹, Л.О. Борлова¹

¹ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України», Донецьк

²Софійський інститут експериментальної морфології і антропології БАН, Болгарія

Базове лікування генітальної герпесвірусної інфекції

Розглянуто питання етіології, епідеміології, патогенезу, клінічних особливостей генітальної герпесвірусної інфекції, а також найбільш перспективні методи її базової терапії. Показана актуальність проблематики та перспективи її подальшого вивчення.

Матеріали та методи. Дослідження проведено у 70 пацієнтів (42 чоловіки та 28 жінок) у віці 27—49 років зі встановленим діагнозом генітальної герпесної інфекції. З них у 40 пацієнтів встановлено остаточний діагноз: хронічний рецидивний генітальний герпес.

Результати та обговорення. Здійснено аналіз ефективності лікування у комплексі «Ацикловір СТАДА» та «Лавомакс». Проведене дослідження доводить доцільність використання індукторів інтерферонів («Лавомакс») та супресивної терапії («Ацикловір СТАДА») для лікування генітального герпесу.

Висновки. Правильно складена антивірусна терапія є високоефективною. Монотерапія ацикловіром рецидивного генітального герпесу у чоловіків довела свою клінічну (88,3 %) та протирецидивну (46,6 %) ефективність препарату. При комбінованому використанні препаратів «Ацикловір СТАДА» та «Лавомакс» через 1 рік спостерігали максимальну клінічну, вірусологічну та протирецидивну ефективність, що вказує на доцільність комбінованого використання індукторів ендogenous інтерферонів («Лавомакс») та супресивної терапії («Ацикловір СТАДА»).

Ключові слова: генітальний герпес, «Ацикловір СТАДА», «Лавомакс», супресивна терапія, індуктори інтерферону.

I.A. Babiuk¹, P.D. Tsvetkova², I.B. Rimar¹, L.A. Borlova¹

¹SI «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk

²Sophia Institute of Experimental Morphology and Anthropology of Academy of Sciences of Bulgaria

Basic treatment of genital herpesvirus infection

Problems of ethiology, epidemiology, pathogenesis, clinical picture and ways of treatment of genital herpesvirus infection are presented.

Materials and methods. The research included 70 patients (42 men and 28 women) aged from 27 to 49 years with diagnosed genital herpesvirus infection. Based on complaints, anamnesis of disease, objective and serological examinations for 40 patients is given conclusive diagnosis: persistent recurrent genital herpes. Of these, 40 patients had a diagnosis of chronic recurrent genital herpes.

Results and discussion. Assessment of complex treatment with «Acyclovir STADA» and lavomax. The research proves the expediency of using inductors of endogenous interferons («Lavomax») and suppressant therapy («Acyclovir STADA») for genital herpes treatment.

Conclusions. Correctly prescribed antivirus therapy can be highly efficient. Acyclovir monotherapy of recurrent genital herpes in men proved its clinical efficacy (88.3 %) and effectiveness against relapse (46.6 %). Combined use of «Acyclovir STADA» and lavomax after 1 year produced maximal clinical, virological antirecurrent efficiency. Thus we proved the feasibility of the combined use of suppressive therapy («Acyclovir STADA») and inducer of endogenous interferons («Lavomax»).

Key words: genital herpes, «Acyclovir STADA», «Lavomax», suppressive therapy, inductors of interferons. □

Дані про авторів:

Бабюк Ігор Олексійович, акад. АНВО України, д. мед. н., проф. Інституту невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України, 83045, м. Донецьк, просп. Ленінський, 47. Тел. (062) 266-01-63

Цветкова Петра Дмитрівна, д. мед. н., проф.

Римар Ірина Борисівна, к. мед. н., доцент кафедри факультету інтернатури та післядипломної освіти ДонМУ

Борлова Лариса Олександрівна, ст. лаборант кафедри факультету інтернатури та післядипломної освіти ДонМУ

Г.И. Мавров^{1,2}, Л.И. Пиньковская¹

¹ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков

²Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Оптимальная форма доксициклина в лечении половых хламидийных и микоплазменных инфекций

В статье приведена характеристика антибиотиков тетрациклинового ряда. Показано их значение в лечении хламидийной и микоплазменной инфекции.

Цель работы — изучить эффективность применения доксициклина моногидрата в лекарственной форме в виде растворимой таблетки «Юнидокс солютаб» при лечении различных клинических форм урогенитального хламидиоза.

Материалы и методы. Приведены данные лечения 141 больного мочеполовым хламидиозом и микоплазмозом. Больным неосложненными формами заболевания (уретрит, эндоцервицит) доксициклина моногидрат был назначен по 100 мг внутрь два раза в сутки на протяжении 10 дней. При лечении осложненных форм (уретропростатит, аднексит) курс терапии составил 15–20 дней.

Результаты и обсуждение. Клинический эффект (разрешение симптомов и признаков) отмечен у 133 пациентов из 141 ((94,3 ± 1,9) %). Микробиологический эффект лечения (отсутствие *C. trachomatis* и *U. urealyticum*) составил (97,2 ± 1,4) %.

Выводы. Доксициклина моногидрат в форме растворимой таблетки «Юнидокс солютаб» является эффективным средством лечения урогенитальных хламидийных и микоплазменных (уреаплазменных) инфекций и позволяет достичь положительного результата в 96–98 % случаев с побочными эффектами не более 3 %.

Ключевые слова

Chlamydia trachomatis, *Ureaplasma urealyticum*, лечение, доксициклина моногидрат.

Тетрациклины являются одними из первых антибиотиков, поскольку были открыты в середине 1940-х годов. В основе химического строения тетрациклинов лежит конденсированная 4-циклическая химическая структура — тетрациклин. Первый из антибиотиков этой группы — хлортетрациклин — был выделен из культуральной жидкости *Streptomyces aureofaciens*. В дальнейшем окситетрациклин выделен из *S. rimosus*. Другие тетрациклины получены как природные молекулы из различных видов стрептомицет (*S. aureofaciens*, *S. rimosus*, *S. viridofaciens*). С целью улучшения водорастворимости для лучшей всасываемости и возможности парентерального применения были получены полусинтетические аналоги природных тетрациклинов — метациклин, доксициклин, миноциклин, глицилциклин [5–7].

Из представителей тетрациклинового ряда лучшей фармакокинетикой и более благоприятным профилем безопасности обладает доксициклина моногидрат. Этот антибиотик хорошо вса-

сывается, прием пищи или молока существенно не сказывается на его биодоступности. Максимальный уровень концентрации (3,0 мкг/мл) достигается через 2 часа. В течение суток концентрация снижается в два раза — до 1,5 мкг/мл. Биодоступность доксициклина моногидрата может достигать 95–100 %. Терапевтическая концентрация при многократном приеме удерживается независимо от изменения биологических условий (бодрствование, сон, прием пищи, физическая активность). Благодаря своим липофильным свойствам препарат хорошо проникает в органы и ткани, в частности в органы малого таза у женщин и в предстательную железу — у мужчин. Учитывая необходимость продолжительного приема доксициклина моногидрата оптимальным является применение лекарственной формы, которая не раздражает желудок — растворимой таблетки «Юнидокс солютаб» [4].

Механизм антибактериального действия тетрациклинов идентичен для всех представителей этой группы. Они взаимодействуют с 30S субъ-

Таблиця 1. Дозы тетрациклинов при лечении хламидийной инфекции

Субстанция	Суточная доза, г	Курс лечения	Примечание
Тетрациклин (основание) тетрациклина гидрохлорид окситетрациклина дигидрат	2–2,5	10–20 дней и более	Плохо переносится
Метациклина гидрохлорид	1,2–1,5		
Доксициклина гидрохлорид	0,2–0,3		Переносится лучше тетрациклина
Доксициклина моногидрат			Наиболее благоприятная фармако- кинетика и переносимость

единицами бактериальных рибосом и блокируют присоединения аминоацильной тРНК к рибосоме в области акцепторного сайта А. В результате происходит нарушение встраивания новых аминокислот в полипептидную цепь, и синтез белка в бактериальной клетке нарушается [6, 10].

Чтобы оказать действие при хламидийной и микоплазменной инфекциях, доксициклины должны проникнуть внутрь бактериальных клеток. Внутриклеточное расположение хламидий и микоплазм затрудняет проникновение антибиотика к мишени. Этим объясняется необходимость повышенных доз при лечении данных инфекций. Доксициклина моногидрат преодолевает клеточные мембраны благодаря липофильным свойствам его молекулы. Наружную мембрану хламидий и микоплазм он проходит через Оmp-каналы. Это происходит благодаря способности образовывать хелатные комплексы с ионами металлов. Предполагается, что положительно заряженный комплекс доксициклина с магнием проникает через наружную мембрану и накапливается в периплазматическом пространстве. Затем этот комплекс распадается, и нейтральная липофильная молекула доксициклина преодолевает билипидный слой внутренней цитоплазматической мембраны. Этот процесс энергозависимый и происходит благодаря градиенту рН [6]. В цитоплазме бактериальной клетки вновь образуется хелатный комплекс, поскольку там выше рН и концентрация двухвалентных ионов магния, чем вне клетки. Предполагается, что в виде комплекса с катионом магния доксициклин связывается с рибосомами. Связь с рибосомами обратимая, чем и объясняется его бактериостатическое, а не бактерицидное действие.

Тетрациклины наиболее часто применяют для лечения хламидийных инфекций. В большинстве случаев тетрациклиновые антибиотики имеют низкие (благоприятные) показатели минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum*. Хлортетрациклин, окситетраци-

клин — примерно 0,06 мкг/мл; метациклин — примерно 0,05 мкг/мл; доксициклин, миноциклин — примерно 0,03 мкг/мл [1, 3, 12]. Резистентность к тетрациклинам следует учитывать при лечении хламидийных инфекций. Появление устойчивых к тетрациклину хламидий представляет большую опасность, поскольку для лечения хламидиозов, вызванных даже чувствительными штаммами, требуются высокие дозы тетрациклинов. Устойчивость хламидий и уреаплазм к препаратам тетрациклинового ряда известна, однако существенного клинического значения она пока не имеет. До настоящего времени известно 9 документированных случаев выделения хламидий, устойчивых к тетрациклину и его дериватам от больных людей [2, 8–11].

Наиболее выраженный клинический и микробиологический эффект доксициклинов достигается при лечении свежих, неосложненных уретритов и цервицитов, особенно в случаях острого или подострого течения, а также у нелечившихся ранее половых партнеров и при смешанных воспалительных процессах хламидийно-микоплазменной этиологии. При назначении доксициклина по 0,1 г два раза в сутки достигается концентрация в крови, превышающая минимальную ингибирующую концентрацию в отношении хламидий и микоплазм. Для лечения дозы должны быть близки к максимальным (табл. 1).

Благодаря своим особым фармакокинетическим свойствам доксициклина моногидрат лучше переносится, чем доксициклина гидрохлорид. Нейтральная реакция доксициклина моногидрата исключает возникновение эзофагитов, встречающихся при применении других форм доксициклина. Частота развития побочных реакций при приеме доксициклина составляет 4–5 % [1, 2].

Цель работы — изучить эффективность применения доксициклина моногидрата в лекарственной форме в виде растворимой таблетки «Юнидокс солютаб» при лечении различных клинических форм урогенитального хламидиоза.

Таблица 2. Оценка эффективности доксициклина моногидрата при мочеполовом хламидиозе и микоплазмозе

Клиническая форма заболевания (ведущий клинический диагноз)	Количество больных	Позитивный результат	
		Клинический	Микробиологический
Уретрит	45	45 (100 %)	45 (100 %)
Уретропростатит	15	12 (80,0 %)	14 (93,3 %)
Цистит	9	8 (88,9 %)	8 (88,9 %)
Эндоцервицит	42	42 (100 %)	42 (100 %)
Воспаление придатков	21	17 (81,0 %)	19 (90,5 %)
Вульвовагинит	6	6 (100 %)	6 (100 %)
Конъюнктивит	3	3 (100 %)	3 (100 %)
ВСЕГО	141	133 ((94,3 ± 1,9) %)	137 ((97,2 ± 1,4) %)

Материалы и методы

В данном сообщении приведены результаты лечения доксициклина моногидратом («Юнидокс солютаб») 141 больного мочеполовым хламидиозом в возрасте от 19 до 38 лет. Из них мужчин — 69, женщин — 72. Давность заболевания — от 2 месяцев до 6 лет. Под наблюдением находились пациенты с различными клиническими проявлениями заболевания. Ведущие клинические синдромы в исследуемой группе больных распределились следующим образом: уретрит — 45; уретро-простатит — 15; цистит — 9; эндоцервицит — 42; воспаление придатков — 21; вульвовагинит — 6; конъюнктивит — 3. Клинический диагноз установлен на основании интерпретации синдромов и признаков, принятой в клинической венерологии.

Лабораторная диагностика хламидиоза проведена с помощью цитологической диагностики соскобных препаратов, окрашенных в реакции прямой иммунофлуоресценции (ПИФ), а также иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Используются диагностические системы «Хламоноскрин» («Ниармедик», Россия), «Chlamydia DFA», «Chlamydia Microplate EIA» («Санofi Диагностика Пастер», Франция). Культуральная диагностика урогенитальной инфекции, вызванной *U. Urealyticum*, осуществлялась с помощью жидкой питательной среды, приготовленной на основе плацентарного бульона с обогащенными добавками, с последующим пересевом на агаровую дифференциальную среду [2].

Больным неосложненным хламидиозом (уретрит, эндоцервицит, вульвовагинит) «Юнидокс солютаб» был назначен курсом 10 дней по 100 мг внутрь два раза в сутки. При лечении осложненных форм курс терапии составил

15–20 дней. С целью улучшения проникновения антибиотика в зону воспаления пациентам назначали физиотерапию (магнитотерапию, СМВ-терапию, лазеротерапию). В случае развития вторичного генитального кандидоза пациенты принимали противогрибковый препарат натамицин («Пимафуцин»). Схема применения: «Пимафуцин» внутрь по 1 табл. 4 раза в сутки 10 дней (всем); кроме того, женщинам — по одной свече на ночь, а мужчинам — 2 % крем в течение 12 дней.

Результаты и обсуждение

Для изучения эффективности разработанной схемы лечения у всех пациентов был проведен клинический и лабораторный контроль излеченности через 2 месяца после окончания лечения. Побочные эффекты в виде желудочно-кишечных расстройств и головной боли наблюдались у 3 пациентов из 141, что составило (2,1 ± 1,2) %. У одного из них было выявлено транзиторное повышение уровней печеночных трансаминаз.

Клинический эффект отмечен у 133 пациентов из 141 ((94,3 ± 1,9) %). Под положительным клиническим эффектом подразумевалось либо полное, либо частичное разрешение симптомов и признаков. У 8 пациентов (5 женщин и 3 мужчин) сохранялись клинические проявления в виде боли, зуда, выделений из половых органов. Это были больные с признаками восходящей хламидийной инфекции половых органов — сальпингоофорита (аднексита), уретропростатита — длительностью более 1 года. Хламидии (*Chlamydia trachomatis*) и микоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*) после лечения обнаружены у 4 пациентов. Микробиологический эффект лечения по разработанной методике составил (97,2 ± 1,4) % (табл. 2).

На основани і зучення данної виборки больних хронічним хламідіозом і мікоплазмозом с активним теченіем был сделан вывод о том, что применение доксицикліна моногідрата («Юнідокс солютаб») для лечения хроніческого хламідіоза оказалось ефективним. Клинічний ефект лечения составил в целом $(94,3 \pm 1,9) \%$, мікробіологічний — $(97,2 \pm 1,4) \%$. По результатам клінічного ісследования можно заключить, что «Юнідокс солютаб» является эффективным этиотропным средством для лечения урогенітального хламідіоза і мікоплазмоза у мужічин і жіенцін.

Выводы

Доксицикліна моногідрат является эффективным средством лечения урогенітальных хламідійных і мікоплазменных (уреаплазменных) інфекцій. Полученные данные позволяют утверждать, что доксицикліна моногідрат в форме растворимой таблетки («Юнідокс солютаб») при лечении больних с различными клініческими формами мочеполювого хламідіоза і мікоплазмоза — уретропростатита, цистита, ендочервіцита, воспаления придатков, вульвовагініта, конъюнктивита — позволяет достичь положительного результата у 96–98 % случаев с побочными эффектами не более 3 %.

Список литературы

1. Гомберг М.А., Соловьёв А.М. Антибиотики тетрациклинного ряда в терапии хламідійной інфекции // ИППП.— 2001.— № 2.— С. 14–19.
2. Мавров Г.И. Хламідійные інфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика: Монография.— К.: Теркон, 2005.— 524 с.
3. Мисюріна О.Ю., Фінашутіна Ю.П., Лазарев В.Н., Говорун В.М. Транскрипция генов цистеин-богатого белка оболочки і предполагаемого эффлюксного белка в лабораторном штамме і устойчивых к доксицикліну клініческих ізолятах *Chlamydia trachomatis* // Кліні. мікробіол. і антимикроб. хіміотерапія.— 2001.— № 3 (прил. 1).— С. 28–37.
4. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактеріальная терапия: Практическое руководство.— М.: Медицина, 2000.— 190 с.
5. Barden T.C., Buckwalter B.L., Testa R.T. et al. «Glycylcyclines». 3, 9-Aminodoxycyclinecarboxamides // J. Med. Chem.— 1994.— Vol. 37.— P. 3205–3211.
6. Chopra I., Roberts M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance // Microbiol. Mol. Biol. Rev.— 2001.— Vol. 65.— P. 232–260.
7. Johnson A.P. GAR-936 // Curr. Opin. Anti-infect. Investig. Drugs.— 2000.— Vol. 2.— P. 164–170.
8. Jones R.B., Van der Pol B., Martin D.H. Partial characterization of *Chlamydia trachomatis* isolates resistant to multiple antibiotics // J. Infect. Dis.— 1990.— Vol. 162.— P. 1309–1313.
9. Lefevre J.C. and Lepargneur J.P. Comparative in vitro susceptibility of a tetracycline-resistant *Chlamydia trachomatis* strain isolated in Toulouse (France) // Sex. Transm. Dis.— 1998.— Vol. 25.— P. 350–352.
10. Pioletti M., Schlünzen F., Harms J. et al. Crystal structures of complexes of the small ribosomal subunit with tetracycline, edeine and IF3 // EMBO J.— 2001.— Vol. 20, N 8.— P. 1829–1839.
11. Somani J., Bhullar V.B., Workowski K.A. et al. Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure // J. Infect. Dis.— 2000.— Vol. 181.— P. 1421–1427.
12. Suchland R.J., Geisler W.M., Stamm W.E. Methodologies and Cell Lines Used for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Chlamydia* spp. // Antimicrob. Agents Chemother.— 2003.— Vol. 47.— P. 636–642.

Г.І. Мавров^{1,2}, Л.І. Пиньковська¹

¹ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків

²Харківська медицина академія післядипломної освіти МОЗ України

Оптимальна форма доксицикліну в лікуванні статевих хламідійних і мікоплазмових інфекцій

У статті наведено характеристику антибіотиків тетрациклінового ряду. Показано їх значення в лікуванні хламідійної та мікоплазмозової інфекції.

Мета роботи — вивчити ефективність застосування доксицикліну моногідрату в лікарській формі у вигляді розчинної таблетки «Юнідокс солютаб» при лікуванні різних клінічних форм урогенітального хламідіозу.

Матеріали та методи. Наведено дані лікування 141 хворого на сечостатевий хламідіоз і мікоплазмоз. Хворим на неускладнені форми захворювання (уретрит, ендочервіцит) доксицикліну моногідрат був призначений по 100 мг всередину двічі на добу протягом 10 днів. При лікуванні ускладнених форм (уретропростатит, аднексит) курс терапії склав 15–20 днів.

Результати та обговорення. Клінічний ефект (зникнення симптомів і ознак) відзначено у 133 пацієнтів з 141 ($(94,3 \pm 1,9) \%$). Мікробіологічний ефект лікування (відсутність *C. trachomatis* і *U. urealyticum*) склав $(97,2 \pm 1,4) \%$.

Висновки. Доксицикліну моногідрат у формі розчинної таблетки «Юнідокс солютаб» є ефективним засобом лікування урогенітальних хламідійних і мікоплазмових (уреаплазмових) інфекцій і дає змогу досягти позитивного результату в 96–98 % випадків з побічними ефектами не більше 3 %.

Ключові слова: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, лікування, доксицикліну моногідрат.

G.I. Mavrov^{1,2}, L.I. Pinkovskaya¹

¹SI «Institute of Dermatology and Venerology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine

Optimum form of doxycycline in treatment of genital chlamydia and mycoplasma infections

The article presents the characteristics of tetracycline antibiotics and their value in the treatment of chlamydia and mycoplasma infections.

Objective – to study the efficacy of doxycycline monohydrate in the form of soluble tablets «Unidox solutab» in the treatment of different clinical forms of urogenital clamidiosis.

Materials and methods. The data on the treatment of 141 patients with urogenital chlamydiosis and mycoplasmosis were presented. In patients with uncomplicated forms of the disease (urethritis, cervicitis) doxycycline monohydrate was prescribed in 100 mg orally twice a day for 10 days. In the treatment of complicated forms (prostatitis, adnexitis) the course of therapy lasted for 15–20 days.

Results and discussion. The clinical effect (disappearance of signs and symptoms) was observed in 133 of 141 patients (94.3 ± 1.9 %). Microbiological effect of treatment (absence of *C. trachomatis* and *U. urealyticum*) was 97.2 ± 1.4 %.

Conclusions. Doxycycline monohydrate in the form of a soluble tablet «Unidox solutab» is an effective means of treating urogenital Chlamydia and Mycoplasma infections and can provide positive results in 96–98 % cases, with side effects in no more than 3 %.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* clamidiosis, mycoplasmosis treatment, doxycycline monohydrate. □

Дані про авторів:

Мавров Геннадій Іванович, д. мед. н., проф., зав. відділення ППСШ та ВІЛ/СНІД ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», зав. кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9. Тел. (057) 706-32-00. E-mail: uniividiv@gmail.com

Пиньковська Ліліана Йосипівна, аспірант ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

А.Д. Дюдюн¹, Н.Н. Полион¹, И.А. Бабюк², В.В. Горбунцов¹, Д.Г. Башмаков¹

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины», Донецк

Эффективность, переносимость и комплаентность применения секнидазола в комплексном лечении больных урогенитальным трихомониазом

На основании наблюдения за эффективностью и переносимостью комплексного лечения 67 больных урогенитальным трихомониазом, которые принимали «Секнидокс» при остром урогенитальном трихомониазе по 2,0 г однократно и при хроническом — по 2,0 г в 1-й, 3-й и 5-й день лечения, была установлена высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость комплексного лечения с применением секнидазола.

Ключевые слова

Урогенитальный трихомониаз, клиника, лечение, секнидазол.

Инфекции мочеполовой системы относятся к наиболее распространенным заболеваниям, которые широко встречаются как в амбулаторной, так и внутрибольничной врачебной практике. На их долю в структуре внутрибольничных инфекций приходится более 40 %. Наблюдается определенная закономерность в том, что у женщин на протяжении всей жизни урогенитальные инфекции встречаются значительно чаще, чем у мужчин.

К наиболее распространенным и социально значимым инфекциям мочеполовых органов относятся гонококковая, хламидийная, микоуреаплазменная и трихомонадная инвазии. Суммарное количество ежегодно заболевших с урогенитальными инфекциями в мире составляет сотни миллионов [1, 3, 4, 7, 8].

Сложность клинико-лабораторной диагностики бактериальной инфекции заключается в наличии одновременно 2–3 и более патогенных возбудителей.

Воспалительный процесс при урогенитальных инфекциях представляет собой комплексную сосудисто-мезенхимальную реакцию ткани на повреждающее действие патологического агента. Эта реакция направлена на уничтожение инфекционного агента и восстановление поврежденной ткани. Воспалительный процесс относит-

ся к защитно-приспособительной реакции, исход которой очень часто может приводить к неблагоприятным состояниям. Так, урогенитальные инфекции могут быть причиной внематочной беременности, бесплодия, невынашивания плода, аномалий родовой деятельности, патологии плаценты, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной патологии, анти-ХГ-синдрома, инфицирования новорожденного, мертворожденности, тазовой боли, диспареунии, нарушений менструального цикла, спаечного процесса, послеоперационных воспалительных осложнений, эктопии шейки матки, эндометриоза, полипов цервикального канала и эндометрия, миомы матки и повышения риска заражения ВИЧ [2–4, 11].

Наиболее частыми и грозными последствиями урогенитальной инфекции являются бесплодие и внематочная беременность. Бесплодие при хламидиях встречается у 50 %, при гонококке — у 30–40 %, уреоплазмах — у 30 % и более, при трихомонадной инвазии — у 45–50 % больных.

Урогенитальные инфекции преимущественно передаются половым путем. Неполовому пути передачи урогенитальных инфекций способствует загрязнение инфекционным отделяемым рук, предметов туалета, полотенец, постельного белья, дужек душа (биде), сиденья унитаза и др.

Трихомоніаз являється самым распространённым захворюванням мочеполової системи і займає перше місце серед захворювань, переважно передаються статевим шляхом. В світі щорічно реєструється близько 200 мільйонів випадків трихомоніоза. Хвороба не має сезонного характеру і вражає всі шари населення [2, 3, 7, 11].

Рівень захворюваності трихомоніазом серед жінок становить в загальній популяції 5–10 %, серед вагітних – 12,6 %, серед звернувшись за допомогою виділень з вагіни – 18–50 %, серед ув'язаних і проституток – 50–60 %.

Рівень захворюваності чоловіків в загальній популяції не визначено, так як коливається від 0 до 58 %, в той же час серед звернувшись до дерматовенеролога він становить більше 6 % і зростає до 10 % при використанні сучасних методів діагностики. В США щорічно реєструється приблизно 3 мільйона нових випадків захворювання жінок трихомоніазом. Серед зареєстрованих хворих співвідношення чоловіків і жінок становить 1 : 4 [1, 4, 8, 10].

Трихомоніаз – протозойна інвазія, маюча патогенетичні, клінічні і мікроекологічні особливості. Етіологічним агентом трихомоніоза є *Trichomonas vaginalis* – протозойний паразит з досить складною будовою і своєрідним метаболізмом. По систематичній класифікації простейше *T. vaginalis* належить до царства висших процистів *Protozoa*, класу жгутикових *Flagella*, родині *Trichomonadidae*, роду *Trichomonas*. На даний час відомо більше 50 різновидів трихомонад, більшість з яких є комменсалами траварного каналу ссавців і птахів.

T. vaginalis має п'ять жгутиків і внутрішньоклітинну опорну структуру, яка складається з кістки і аксостилі. Аксостиль є дуже важливим елементом опорної системи простейшого. Пройшовши вздовж тіла, аксостиль ділить паразита на дві нерівні частини, виходячи за його межі, формує спікулу. Вважається, що ця структура сприяє первинному прикріпленню паразита до епітеліальних клітин і виділенню до зовнішнього середовища «клітинного роз'єднуючого фактора» (КРФ). КРФ розглядається як засіб, з допомогою якого паразит руйнує епітеліальні клітини і проникає в міжклітинне простір [1, 5, 10, 11].

T. vaginalis вражає мочепускальний канал, насінні бульбашки, передстатеву залозу, сечовий бульбашку і ниркові лоханки у чоловіків, переддвер'я вагіни і сама вагіна, придатки яєчників, маточні труби, матку. При

трихомоніазі нерідко розвивається вихідна інфекція мочевиводячих шляхів.

Встановлено, що уrogenітальний трихомоніоз (УТ) частіше є множинною інфекцією, при якій збудитель може вражати як органи мочеполової системи, так і інші органи і системи. Наявність у трихомонад специфічних рецепторів естрадіолу і дегідротестостерону при хронізації інфекції може слугувати факторами розвитку гіперпластичних процесів в гормонально залежних тканинах.

У більшості хворих (від 25 до 50 %) спостерігаються латентні або стерті форми без будь-яких скарг, тому часто трихомонади виявляються при профілактичних оглядах або активному залученні до обстеженню статевих партнерів, хворих трихомоніозом. У 50 % таких жінок клінічні ознаки можуть з'явитися через 6 міс після інфікування.

Трихомонадне носительство зустрічається у 40–50 % пацієнтів з суміщеною уrogenітальною інфекцією. Вік жінок з трихомоніозом і суміщеною інфекцією становить 18–59 років.

З точки зору морфології трихомонад, збільшилось кількість атипичних форм. Ці форми мають малу рухливість і мають амейбодну або сферичну форму, що ускладнює бактеріоскопічну діагностику, а значить, є причиною гіподіагностики трихомоніоза.

Одним з найважливіших кофакторів *Trichomonas vaginalis* є здатність посилення передачі ВІЧ. По думці багатьох зарубіжних авторів, *Trichomonas vaginalis* може впливати на епідеміологію ВІЧ. Розповсюдженню ВІЧ при трихомоніозі воно сприяє пошкодження слизових оболонок (геморагічний пунктат), дозволяючи вірусу проникати в кровоток.

Трихомонада має загальнобіологічний феномен захоплення (фагоцитозу) і резервуаризації різних патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, що може сприяти персистенції різних патогенів і призводити до розвитку рецидивів ІППП, пов'язаних з незавершеним фагоцитозом мікроорганізмів і недоступністю антибіотиків всередині вагінальних трихомонад.

Відсутність патогномічних клінічних проявів УТ, часте його перебіг з мінімальними клінічними проявами ставить лабораторні методи дослідження в основу діагностики захворювання. Для більш високого відсотка виявлення трихомонадної інвазії необхідно використовувати кілька методів лабораторної діагностики, направлених на виявлення патогенного агента і антитіл до патогену вироблених макроорганізмом. Для діагностики

ки УТ необходимо использовать микроскопические, культуральные, молекулярно-биологические и серологические исследования [1, 3, 4, 11].

Качество эффективной и своевременной терапии при трихомониазе во многом влияет на распространение, течение и прогноз заболевания. Успех лечения зависит от правильного индивидуального подбора лекарственного средства, его фармакокинетики и фармакодинамики.

Неэффективность терапии часто связана с несоблюдением рекомендуемого режима лечения или реинфекцией.

Некоторые случаи неудачной терапии больных трихомонозом объясняются выработкой трихомонадами протеолитических ферментов и ферментов, ингибирующих антипротозойные препараты, не исключена инактивация этиотропных препаратов сопутствующей бактериальной микробиотой. Хотя современные схемы терапии УТ изомерами 5-нитроимидазола достаточно эффективны, эффективность достигает 76 и 90 %, нередко даже длительное применение трихомонацидных средств не позволяет добиться клинического и микробиологического излечения. Штаммы урогенитальных трихомонад, выделяемые от разных больных, могут иметь различную чувствительность к противотрихомонадным препаратам. Ряд авторов установили повышение резистентности трихомонад к метронидазолу у тех лиц, которые лечились им несколько раз. Возникновение относительной резистентности к метронидазолу связано с приемом недостаточных доз препарата [4, 5, 11].

Устойчивость влагалищных трихомонад к лечению может быть следствием трансформации аэробного метаболизма в анаэробный. В сложных клинических случаях, при которых стандартные схемы терапии неэффективны, излечение можно достичь более высокими дозами метронидазола.

Трихомонады с высоким уровнем резистентности к препаратам метронидазола с трудом поддаются эрадикации. В подобных обстоятельствах для эффективного лечения требуется очень высокий токсичный уровень концентрации препарата, часто назначаемого одновременно внутрь и интравагинально или внутривенно.

Очевидно, что для эрадикации устойчивых штаммов трихомонад необходимы новые протистоцидные средства.

Несмотря на множество антимикробных препаратов, их количество постоянно увеличивается. В основу разработки новых препаратов положено расширение антимикробного спектра, повышение активности в отношении определенных микроорганизмов, поиск соединений высокой

активности в отношении проблемных возбудителей, улучшение фармакокинетических свойств, снижение токсичности.

Перспективным современным препаратом для лечения заболеваний, вызванных *Trichomonas vaginalis*, является секнидазол — антипротозойный и антибактериальный препарат группы нитроимидазолов. Секнидазол — производное 5-нитроимидазола, препарат последнего поколения обладает высокой активностью в отношении трихомонад и других простейших. Проникая в клетку микроорганизма, секнидазол активируется в результате восстановления 5-нитрогруппы и взаимодействует с клеточной ДНК, разрушая ее структуру и приводя к гибели простейших. В Украине секнидазол зарегистрирован под названием «Секнидокс» [9].

Цель работы — изучить эффективность, переносимость и комплаентность «Секнидокса» в комплексном лечении больных урогенитальным трихомониазом.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 67 больных УТ в возрасте от 18 до 57 лет (женщин — 33, мужчин — 34). Свежий УТ диагностирован у 21 (31,3 %), а хронический — у 46 (68,7 %) наблюдаемых пациентов. Диагноз УТ установлен на основании жалоб больных, анамнестических данных, клинических проявлений и обнаружения *T. vaginalis* в исследуемых биологических материалах. Для выявления *T. vaginalis* использованы бактериоскопические, бактериологические, иммунологические и молекулярно-биологические методы исследования. Всем больным до и после лечения проводили общеклинические исследования.

Комплексная терапия включала применение «Секнидокса» в качестве этиотропного препарата, а также гепатопротекторов, адаптогенов и местного лечения, адекватного топическому диагнозу. «Секнидокс» назначали больным со свежим УТ по 2,0 г однократно, а пациентам с хроническим УТ — по 2,0 г в первый, третий и пятый дни лечения.

Секнидазол — противомикробное и антипротозойное средство, является синтетическим производным 5-нитроимидазола. Препарат активен в отношении облигатных анаэробных бактерий (споро- и неспорообразующих), возбудителей некоторых протозойных инфекций: *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*. Секнидазол не является активным в отношении аэробных бактерий.

Секнидазол обладает высокой степенью абсорбции и биодоступности. Биодоступность секнидазола составляет 80 %, метаболизируется в

печени. Максимальная концентрация препарата достигается через 4 часа после однократного приема внутрь (2,0 г). Выводится секнидазол преимущественно почками. В течение 72 ч обнаруживается 16 % принятой дозы препарата. Также препарат выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер, что необходимо учитывать при назначении препарата беременным и кормящим женщинам.

Показаниями к назначению «Секнидокса» являются: трихомонадные уретриты и вагиниты, бактериальный вагиноз, амебиоз кишечника, амебиоз печени, лямблиоз. «Секнидокс» принимают внутрь: для взрослых доза составляет 2 г, для детей — 30 мг/кг/ в один или несколько приемов. Курс лечения — от 1 до 5 дней.

Нежелательные побочные действия препарата проявляются в виде диспептических симптомов (тошнота, боль в эпигастриальной области), металлического привкуса в полости рта, глоссита, стоматита, умеренной обратимой лейкопении, аллергических реакций. Очень редко могут возникнуть головокружение, нарушение координации, атаксия, парестезии, полиневропатия.

В экспериментальных исследованиях не выявлено тератогенного действия секнидазола.

В период применения секнидазола необходимо избегать употребления алкоголя. При одновременном приеме секнидазола с антикоагулянтами (производные кумарина или индандиола) действие последних может усиливаться, поэтому следует периодически контролировать протромбиновое время и в случае необходимости корректировать дозы антикоагулянтов. Одновременный прием секнидазола с дисульфирамом может сопровождаться развитием паранойяльных реакций и психоза; с этанолом — возможны эффекты, сходные с действием дисульфирама (спазмы в животе, тошнота, рвота, головная боль, внезапный прилив крови к лицу). Не рекомендуется сочетать с недеполяризующими миорелаксантами (векурония бромид). При одновременном приеме с препаратами лития секнидазол повышает его концентрацию в плазме.

Противопоказаниями для применения секнидазола являются органические поражения ЦНС, патологические изменения картины периферической крови (в т. ч. в анамнезе), беременность, период лактации (грудного вскармливания), повышенная чувствительность к производным имидазола.

Эффективность лечения оценивали на основании положительной динамики течения патологического процесса, в дальнейшем — отсутствия клинических проявлений урогенитального

трихомоноза, а также анализа результатов комплекса лабораторных методов исследования.

О переносимости препаратов судили по субъективным ощущениям больных и объективным данным во время врачебного осмотра. Частоту и степень выраженности нежелательных явлений оценивали в течение всего периода клинического наблюдения.

Статистическую обработку полученных данных проводили параметрическими методами с использованием компьютерных статистических программ [6].

Результаты и обсуждение

Клинические проявления трихомонадной инфекции у наблюдаемых мужчин носили малосимптомный характер, с умеренной отечностью и гиперемией губок мочеиспускательного канала, скудными уретральными выделениями. У 14 наблюдаемых больных констатировано появление чувства жжения кожи головки полового члена после полового контакта.

У 20 обследованных женщин воспалительный процесс носил острый характер, а клинические проявления характеризовались обильными желто-зелеными выделениями из половых путей с неприятным запахом. Превалирующими субъективными симптомами при трихомонозе были зуд, дизурия, диспареуния, а у 5 больных — боль в нижней части живота. При физикальном обследовании определялась гиперемия, отечность слизистой оболочки, в 14 случаях — небольшое количество эрозивных элементов в области промежности. У 13 наблюдаемых женщин специфический воспалительный процесс носил хронический характер и характеризовался умеренной гиперемией слизистой оболочки, зудом в области наружных половых органов, диспареунией, при этом вагинальные выделения были скудными и имели слизистый характер.

При кольпоскопическом исследовании у 5 пациенток на слизистой оболочке влагалища и влагалищной части шейки матки определялись точечные геморрагии. При этом очаги поражения при окраске 3 % раствором Люголя являлись йодонегативными.

Об эффективности применения «Секнидокса» в комплексном лечении пациентов с УТ указывало уменьшение количества выделений и изменение их характера, а также исчезновение субъективных ощущений.

Из побочных эффектов прием «Секнидокса» сопровождался у 3 пациентов диспептическими расстройствами, у 2 — металлическим привкусом, однако эти явления были незначительно выраженными и не требовали отмены препаратов

или назначения дополнительного лечения, а по окончании курса этиотропной терапии бесследно проходили. Переносимость секнидазола у всех пациентов была хорошей.

Дополнительной особенностью «Секнидокса» является высокая биодоступность, которая достигает более 80 %, что позволяет получить высокую концентрацию действующего вещества в тканях, а длительный период полувыведения (более 25 ч) позволяет максимально упростить схему приема препарата. Таким образом, по показателям эффективность/удобство применения секнидазол превосходит другие препараты 5-нитроимидазольной группы (например, метронидазол), применяемые для лечения трихомоноза мочеполовой системы.

Ближайшие и отдаленные результаты эффективности комплексного лечения больных УТ с применением этиотропного препарата «Секнидокс» показали полное клинико-микробиологическое излечение у 65 (97,01 %) пациентов.

Все больные указали высокую комплаентность препарата — одноразовый прием этиотропного препарата.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о целесообразности и адекватности

использования «Секнидокса» для комплексного лечения больных урогенитальным трихомонозом. По эффективности этот препарат значительно превосходит препараты метронидазола. Высокая эффективность, безопасность и комплаентность секнидазола является основанием для рекомендации его к более широкому применению в качестве этиотропного препарата в комплексном лечении больных урогенитальным трихомониазом.

Выводы

Препарат «Секнидокс» (2 таблетки по 1,0 г, покрытые оболочкой, в блистере производства World Medicine (Франция)) показал высокую эффективность при лечении больных урогенитальным трихомониазом.

«Секнидокс» хорошо переносят больные, препарат не вызывал серьезных побочных реакций и изменений лабораторных показателей крови и мочи.

Учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость, препарат «Секнидокс» можно рекомендовать для более широкого применения в комплексном лечении больных урогенитальным трихомониазом по схемам лечения в зависимости от длительности течения патологического процесса.

Список литературы

1. Васильев М.М. Современные проблемы диагностики и лечения гонорейной и трихомонадной инфекций // Вестн. дерматол. и венерол.— 1998.— № 4.— С. 39—42.
2. Дерматовенерология: Учебное пособие / Под ред. В.П. Федотова, А.Д. Дюдюна, В.И. Степаненко. Изд. 2, рус.— Днепропетровск—Киев: Изд-во «Свидлер А.Л.», 2011.— 652 с.
3. Дюдюна А.Д. Клінічні прояви та перебіг захворювань, що передаються статевим шляхом // Медичні перспективи.— 2000.— Т. 5, № 5.— С.103—105.
4. Кисина В.И. Урогенитальный трихомониаз: проблемы и пути их решения // ИППП.— 2001.— № 6.— С. 14—17.
5. Компендиум 2003— лекарственные препараты // Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.— К.: Морион, 2003.— 1388 с.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Морион, 2000.— 320 с.
7. Bowden F.J., Garnett G.P. Trichomonas vaginalis epidemiology: parameterising and analyzing a model of treatment interventions // Sex Transm. Inf.— 2000.— Vol. 76.— P. 248—256.
8. Bowden F.J., Garnett G.P. Why is Trichomonas vaginalis ignored? // Sex Transm. Inf.— 1999.— Vol. 75 (6).— P. 372—374.
9. Gillis J.C. Secnidazole. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis / J.C. Gillis, L.R. Wiseman // Drugs.— 1996.— Vol. 51 (4).— P. 621—638.
10. Guaschino S., De Santo D., De Seta F. New perspective in antibiotic prophylaxis for obstetric and gynecological surgery // J. Hosp. Inf.— 2002.— Vol. 50 (suppl. A).— S13—S16.
11. Sackett D.L., Rosenberg M.C., Gray Y.A.M. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't // BMJ.— 1996.— Vol. 13.— S. 312 (7023).— P. 71—72.

А.Д. Дюдюна¹, Н.М. Поліон¹, І.О. Бабюк², В.В. Горбунцов¹, Д.Г. Башмаков¹

¹ ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

² ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України», Донецьк

Ефективність, переносимість та комплаентність застосування секнідазолу в комплексному лікуванні хворих на урогенітальний трихомоніаз

На підставі спостереження за ефективністю та переносимістю комплексного лікування 67 хворих на урогенітальний трихомоніаз, які приймали «Секнідокс» при гострому урогенітальному трихомоніазі по 2,0 г одноразово і при хронічному — по 2,0 г в 1-й, 3-й і 5-й день лікування, було встановлено високу терапевтичну ефективність і добру переносимість комплексного лікування із застосуванням секнідазолу.

Ключові слова: урогенітальний трихомоніаз, клініка, лікування, секнідазол.

A.D. Dyudyun¹, N.N. Polion¹, I.A. Babiuk², V.V. Gorbuntsov¹, D.G. Bashmakov¹

¹ *SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»*

² *SI «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk*

Efficiency, tolerance and compliance to secnidazole in complex treatment of patients with urogenital trichomoniasis

High therapeutic efficacy and good tolerability of combined treatment with the use of secnidazol were established basing on the observation of efficacy and tolerability of combined treatment of 67 patients with urogenital trichomoniasis taking «Seknidoks» in the dose of 2.0 g on a one-off basis for acute urogenital trichomoniasis and 2.0 g on days 1, 3 and 5 of treatment – for chronic urogenital trichomoniasis.

Key words: urogenital trichomoniasis, clinical manifestations, treatment, secnidazole. □

Дані про авторів:

Дюдюн Анатолій Дмитрович, д. мед. н., проф., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

49066, м. Дніпропетровськ, вул. Байкальська, 21-а. Тел. (0562) 27-50-33

Поліон Наталія Миколаївна, к. мед. н., доцент кафедри клінічно-лабораторної діагностики ДНУ імені Олеся Гончара

Бабюк Ігор Олексійович, акад. АНВО України, д. мед. н., проф. ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України»

Горбунцов В'ячеслав В'ячеславович, д. мед. н., проф. кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Башмаков Дмитро Геннадійович, к. мед. н., асист. кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

К.О. Бардова¹, П.В. Бардов²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

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

Сучасний погляд на лікування мікробної екземи

На сьогодні екзема є одним з найпоширеніших шкірних захворювань і становить 30–40 % звернень пацієнтів із хронічними дерматозами у заклади дерматовенерологічної служби.

У лікуванні мікробної екземи перевага надається зовнішній терапії. Перед лікарем стоїть завдання в максимально короткі терміни зняти запалення, суб'єктивні симптоми, зменшити сенсibiliзації до бактеріальних антигенів, нормалізувати кількість і склад мікрофлори шкіри.

У цій ситуації перевага надається комбінованим препаратам для зовнішнього застосування, які мають протизапальну й антибактеріальну дію.

Проте в Україні на сьогодні немає єдиного протоколу з лікування екземи, тому вибір способу лікування залежить від форми і стадії захворювання і повинен бути комплексним та індивідуалізованим.

Крем і мазь «Бетадерм[®]» у лікуванні мікробної екземи має місцеву протизапальну дію, зменшує ексудативні вияви і свербіж, надає антимікробну дію, сприяє швидкій ліквідації клінічних виявів і може бути препаратом вибору в лікуванні мікробної екземи.

Ключові слова

Екзема, нумулярна екзема, бетаметазон, гентаміцин, лікування.

За сучасними даними, екзема — це хронічне рецидивне захворювання, представлене поліморфізмом морфологічних елементів з гостро-запальними симптомами, сформоване в результаті складного комплексу етіологічних і патогенетичних чинників. Мікробна екзема, яку виділено в окрему нозологічну одиницю, є хронічним рецидивним захворюванням, що характеризується еволюційним поліморфізмом елементів висипки, мокнуттям, свербіжем і своєрідною алергійною реакцією сенсibiliзованої шкіри на продукти розпаду мікроорганізмів та їхні токсини, яке розвивається на тлі тривалого піогенного вогнища з порушенням найважливіших регуляторних систем організму [3].

На сьогодні екзема є одним з найпоширеніших шкірних захворювань, що становить 30–40 % звернень пацієнтів з хронічними дерматозами до закладів дерматовенерологічної служби.

Мікробна екзема виявляється в пацієнтів усіх вікових груп, але більшість звернень стосується вікової групи від 20 до 45 років, захворюваність серед чоловіків і жінок однакова.

Питання етіології та патогенезу екземи й сьогодні лишаються неоднозначними. На думку деяких авторів, можлива мультифакторна етіологія з порушенням функцій епідермісу. Така дисрегуляція може бути наслідком хронічного дистрофічного судинного (наприклад, хронічна венозна недостатність) або субтоксичного кумулятивного екзогенного подразнення з тимчасовими фізико-хімічними порушеннями бар'єрної функції епідермісу.

У виникненні екземи провідними є нейрогенні та алергійні механізми. Важливо зазначити, що екзема розвивається лише в осіб з генетичною схильністю до розвитку цього захворювання, а пусковим механізмом може слугувати один із множинних чинників ендогенного або екзогенного походження. Причому дія конкретного фактора в кожному окремому випадку екземи виявляється по-різному, що дає підстави вважати екзему поліетіологічним захворюванням.

У розвитку екземи важливу роль відіграє нервова система, особливо її функціональні розлади та дисбаланс вегетативної нервової системи, з переважанням тону парасимпатичної нервової

системи. Симетричність висипань, сильний свербіж на тлі незначних клінічних виявів, а також сприятливі результати лікування у разі використання засобів, що впливають на нервову систему, також підтверджують провідну роль нервової системи у виникненні цього дерматозу [4, 9].

У розвитку деяких форм екземи велике значення мають ушкодження периферичних нервів. В осіб з генетичною схильністю до екземи, порушення трофіки, іннервації можуть призводити до виникнення характерної клініки цього захворювання. Так, при паратравматичній екземі, можливе постійне подразнення нервових волокон, що пояснює нестерпний свербіж.

Також важливу роль відіграють імунологічні порушення, зокрема асоційовані з деякими антигенами системи HLA-B22, B27, Cw1, у низці випадків — з імунодефіцитними станами, які розвиваються на тлі генетичної схильності внаслідок порушення нейрогуморальної регуляції.

Імунологічні порушення при екземі переважно стосуються клітинної ланки — зниження Т-супресорної та Т-хелперної активності лімфоцитів зі зменшенням їх кількості, що своєю чергою призводить до порушень гуморального імунітету. Пригнічення імунологічної реактивності сприяє активізації осередків хронічної інфекції, реалізації взаємодії антигенів, сповільнення їх виведення з організму, що стає фактором для розвитку екземи [5, 6, 8].

Має значення дисфункція неспецифічних факторів захисту — поліморфноядерних лейкоцитів, лізоциму, факторів комплементу, катіонних білків, що підвищує ймовірність приєднання вторинної мікрофлори, а також сприяє хронізації уже наявних вогнищ.

У розвитку екземи велику роль відіграє алергійна перебудова організму, що може виявлятися підвищеною чутливістю шкіри до низки антигенів.

Антигенний стимул може призводити до змін концентрації у клітинах ефекторів вторинних меседжерів типу циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), які за рахунок активації специфічних ензимів-естераз, фосфоліпаз, протеїнкіназ змінюють метаболізм медіаторів запалення — простагландинів, тромбоксанів, лейкотрієнів, гістаміну, серотоніну. При екземі також порушується співвідношення простагландинів (ПГ) E1 і G2, з перевагою ПГ2, який є потужним медіатором запалення, а також цАМФ і цГМФ з перевагою останнього, що пов'язаний з обміном фосфоінозитолів і кальцію, які відіграють роль у вивільненні біологічно активних речовин (БАР). БАР спричиняють розширення судин, підвищення їх проникності, набряк, інфільтрацію, біль, свербіж.

У виникненні сенсibiliзації при екземі відіграють роль численні внутрішні та зовнішні чинники, причому на початку захворювання сенсibiliзація має моновалентний характер, який з часом стає полівалентним, із гіперчутливістю до різноманітних агентів, зокрема і автоалергенів, наприклад, мукопротеїдів рогових лусочок шкіри.

Також для патогенезу екземи важливе значення мають порушення системи БАР, зокрема підвищення рівня гістаміну, що сприяє збільшенню ексудативних явищ і свербіжу [8].

На розвиток та підтримання мікробної екземи впливають вогнища хронічної інфекції, особливо кокової та грибової. Вважають, що стійкий та хронічний характер монетоподібної екземи може бути наслідком контактної алергії на мікробні алергени. На думку деяких авторів, монетоподібна екзема може бути індукованою реакцією шкіри на аероалергени зовнішнього середовища.

Часто тригерні чинники встановити не вдається.

Виникнення та розвиток сенсibiliзації спричинює тривалий контакт з алергенами, особливо в осіб з генетичною схильністю на тлі імунологічних і ендокринних порушень.

Крім цього, на розвиток екземи впливають захворювання та функціональні порушення внутрішніх органів, особливо захворювання травної системи — холециститу, ентероколіти, ентерити.

З екзогенних факторів найбільше значення мають хімічні речовини та агенти подразливої дії — смоли, мийні засоби, деякі метали, зокрема хром, нікель, кадмій. У частини хворих виявляється підвищена чутливість до рослин, лікарських та косметичних засобів, а також температурних впливів, механічні подразники, ультрафіолетове випромінювання [8].

За клінічним перебігом розрізняють гостру, підгостру і хронічну екзему.

Загально визнаної єдиної класифікації екземи на сьогодні не існує. Деякі вчені виділяють такі клінічні форми екземи:

- екзогенна — алергійна контактна екзема, іригантичний контактний дерматит;
- ендогенна екзема — атопічна екзема;
- дисрегуляторна мікробна екзема — монетовидна екзема, себорейна екзема, субтоксична кумулятивна екзема, гіперкератотична екзема, дисгідротична екзема, астеатотична екзема.

В Україні лікарі-практики часто користуються іншою класифікацією, за якою розрізняють справжню (ідіопатичну), мікробну, себорейну, дитячу, професійну, варикозну екзему.

Але за сучасними критеріями себорейну екзему слід зараховувати до себорейного дерматиту, а дитячу — до атопічного дерматиту.

Таблиця 1. Ступінь вираженості запальних явищ і суб'єктивних відчуттів у хворих на екзему

Ознака	Ступінь вираженості	Бал
Гіперемія	Немає	-
	Помірна	+
	Виражена	++
Набряк	Немає	-
	Помірний	+
	Виражений	++
Біль	Немає	-
	Помірний	+
	Виражений	++
Свербіж	Немає	-
	Помірний	+
	Виражений	++
Везикули	Немає	-
	Помірні	+
	Виражені	++
Ексудація	Немає	-
	Помірна	+
	Виражена	++
Пустули	Немає	-
	Помірні	+
	Виражені	++
Лущення	Немає	-
	Помірне	+
	Виражене	++

У розділі МКХ-10 «Дерматити та екзема» монетопоподібну екзему зазначено як дистідроз.

Мікробна екзема (МЕ) є одним з найпоширеніших дерматозів. Якщо хворі на екзему становлять 40 % усіх звернень до лікаря-дерматолога, то пацієнтів з мікробною екземою серед них не менше ніж 1/3. Причому останніми роками для мікробної екземи характерна тенденція до більш тяжкого перебігу з частими, тривалими рецидивами, значним поширенням патологічного процесу та резистентністю до загальноприйнятих методів лікування [1, 3].

Ще в 1916 році В.В. Іванов описав екзему, що виникає навколо ран. Сьогодні розрізняють такі клінічні різновиди МЕ: нумулярна, паратравматична, варикозна, екзема сосків і пігментного кола в жінок [4].

У стандартних умовах мікрофлора шкіри бере участь у виконанні шкірою її захисних функцій. У здорових людей основу мікробіоценозу шкіри становлять стафілококи, стрептококи, сарцини, дифтероїди, ґрунтові та ґрампозитивні палички, цвілеві гриби та інші [7, 9].

У хворих на мікробну екзему реєструється виражений дисбіоз шкіри в ділянках ураження, що виявляється зменшенням частки облігатних епідермальних стафілококів до 40–50 % і знач-

ним зростанням умовно-патогенної та патогенної флори, нерідко зустрічаються асоціації мікроорганізмів і мікоценози [10]. Різні якісні та кількісні порушення мікробіоценозу шкіри відіграють ключову роль у розвитку та підтриманні патологічного процесу при мікробній екземі. У патогенезі захворювання провідну роль відіграє надмірна забрудненість шкіри патогенними стафілококами, а також різними мікробними асоціаціями. Алергійний стан та сенсibilізація до стафілококів і стрептококів у пацієнтів з мікробною екземою підтверджується стабільно високими титрами стафілокінази, стрептокінази, стрептоллізину О та стафілолізину, а також позитивними шкірно-алергійними реакціями зі специфічним антигеном, виявленням сироваткових антитіл до тканинних антигенів [2]. Саме мікробна сенсibilізація є пусковим і обтяжливим чинником у хворих на екзему [2, 8].

Також, за даними деяких вчених, надлишкова втрата води через епідерміс унаслідок порушення гідроліпідної мантії шкіри на тлі порушення секреції сальних залоз і процесів кератинізації є додатковими факторами, які сприяють посиленню патогенної активності *S. aureus*.

Для типової клінічної картини мікробної екземи характерні асиметричні вогнища ураження, переважно на шкірі гомілок, тильної поверхні кистей, бічних поверхнях тулуба [2, 4]. На тлі еритеми, інфільтрації виникають мікроекземули, пустули, гнійні кірки, лущення. Після видалення кірок відкриваються ерозії, які легко кровоточать, із серозним випотом. По периферії таких вогнищ розташовується фестончатий обідок відшарованого епідермісу. Навколо основного вогнища виявляються мікроекземули, дрібні пустули, папули. Алергійні висипи (алергіди) можуть виникнути далеко від основного вогнища ураження. Процес супроводжується вираженим свербежем.

Матеріали та методи

При мікробній екземі перевагу надають зовнішній терапії. Перед лікарем стоїть завдання в максимумі стислі терміни зняти запалення, суб'єктивні симптоми, зменшити сенсibilізацію до бактеріальних антигенів, нормалізувати кількість і склад мікрофлори шкіри.

Пацієнтам головним чином призначають комбіновані препарати для зовнішнього застосування протизапальної і антибактеріальної дії.

Проте в Україні на сьогодні немає уніфікованого протоколу лікування хворих на екзему, тому вибір лікування залежить від форми й стадії захворювання і має бути комплексним та індивідуальним.

Таблиця 2. Динаміка лікування хворих на екзему препаратом «Бетадерм®»

Ознака	У день застосування (середній бал)	На 3-й день	Через 10 днів	Динаміка
Гіперемія	1,6	0,5	0	Позитивна
Набряк	1,1	0	0	Позитивна
Біль	1,5	0	0	Позитивна
Свербіж	2,2	1,1	0	Позитивна
Везикули	1,6	0,8	0	Позитивна
Пустули	1,6	1,1	0	Позитивна
Ексудація	2,3	1,1	0	Позитивна
Лущення	1,6	1,1	0	Позитивна

На кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика для лікування пацієнтів з мікробною екземою було застосовано фіксовану комбінацію двокомпонентної зовнішньої форми бетаметазону дипропіонату 0,5 мг і гентаміцину сульфату 1 мг — препарат «Бетадерм®» (ПФ «Єльфа» АТ, Польща).

Бетаметазону дипропіонат належить до III фармакотерапевтичної групи та відрізняється від інших топічних кортикостероїдів (ТКС) механізмом дії: є високоліпофільним дієфіром, тобто є «проліками», що мають схожість з рецепторами клітин. Шкірні естерази у вогнищі запалення розщеплюють ефірні зв'язки, що призводить до активізації стероїда в місці дії. Що більше виражене запалення, то більша кількість естераз його осередку. Таким чином, що більше виражене запалення, то швидша та сильніша дія препарату «Бетадерм®».

Гентаміцину сульфат належить до антибіотиків широкого спектра дії групи аміноглікозидів. Має бактерицидну дію, необоротно порушуючи синтез білка збудника. Активний щодо більшості грамнегативних аеробних бактерій (*Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Serratia spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) та грампозитивних аеробних коків (*Staphylococcus spp.*, зокрема штами, стійкі до пеніциліну та інших антибіотиків).

«Бетадерм®» випускають у двох фармакологічних формах: у вигляді мазі — 1 г містить бетаметазону дипропіонату 0,5 мг, гентаміцину сульфату 1 мг, та крему — 1 г містить бетаметазону дипропіонату 0,5 мг та гентаміцину сульфату 1 мг, що дає змогу визначати лікування залежно від вираженості запального процесу і його давності.

Під спостереженням перебувала група хворих на мікробну екзему — 15 осіб. З урахуванням вираженості запального процесу пацієнтам було призначено крем «Бетадерм®» місцево двічі на добу та мазь «Бетадерм®» 1 раз на добу.

Ступінь вираженості запальних явищ і суб'єктивних відчуттів оцінювали за табл. 1.

Результати оцінювали на 1-й, 3-й та 10-й дні лікування (табл. 2).

Результати та обговорення

Результати клінічного спостереження показали, що крем та мазь «Бетадерм®» при мікробній екземі чинить місцеву протизапальну та антимікробну дію, зменшує ексудативні вияви і свербіж, сприяє швидкій ліквідації клінічних виявів екземи. В усіх хворих відчутно зменшилися суб'єктивні скарги, зокрема на свербіж і печію, на 3-й день лікування. Побічні явища протягом 10 днів терапії не спостерігалися.

Позитивна динаміка простежувалася з 2-го дня застосування препарату «Бетадерм®» у 15 хворих. Клінічне одужання (ремісія) настало в усіх пацієнтів після закінчення курсу лікування.

Висновки

Застосування топічного двокомпонентного препарату «Бетадерм®» при мікробній екземі є безпечним і ефективним — забезпечує потужну протизапальну та антимікробну дію за рахунок бетаметазону дипропіонату і гентаміцину сульфату, що супроводжується зменшенням тяжкості та поширеності патологічного процесу.

Результати дослідження дають підстави рекомендувати «Бетадерм®» (ПФ «Єльфа» АТ, Польща) як препарат вибору для лікування хворих на мікробну екзему, зокрема у фазі загострення дерматозу.

Список літератури

1. Арзумян В.Г., Зайцева Е.В., Кабаева Т.И., Темпер Р.М. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактном способе посева // Вестн. дерматол. и венерол.— 2004.— С. 45—47.
2. Босак И.А., Котрехова Л.П. Действие изоконазола в отношении избранных бактерий // Пробл. мед. микол.— 2010.— № 12 (4).— С. 49—51.
3. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под. ред. А.Д. Кацамба и Т.М. Лотти.— М.: Медпресс-информ, 2008.— С. 331—335.
4. Коннов П.Е., Никонова И.В., Лимарева Л.В. Клинико-иммунологические особенности микробной экземы // Тез. 3-го Всероссийского конгресса дерматовенерологов.— Казань, 2009.— С. 23.
5. Легерсе Д.Г. Методы коррекции изменения иммунитета и структурно-функционального состояния мембран лимфоцитов у больных микробной экземой: автореф. дис. ...к. м. н.— Новосибирск, 2004.
6. Поткаев Н.С. Экзема: ремарки к современным представлениям // Клин. дерматол. и венерол.— 2009.— № 1.— С. 67—73.
7. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и ИППП: руководство для врачей / Под. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной.— М.: Литтерра, 2005.— С. 880.
8. Скрипкин Ю.К., Машкиллейсон А.А., Шарапова Г.Л. Кожные и венерические болезни.— М.: Медицина, 1997.— С. 145—147.
9. Юсупова Л.А., Хафизьянова Р.Х. Лечение больных экземой // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2005.— № 6.— С. 20—23.
10. Dogan B., Karabudak O. Treatment of candida intertrigo with a topical combination of isoconazole nitrate and diflucortolone valerate // Mucoses.— 2008.— Vol. 4.— P. 42—43.

Е.А. Бардова¹, П.В. Бардов²

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

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Современный взгляд на лечение микробной экземы

В настоящее время экзема является одним из наиболее распространенных кожных заболеваний и составляет 30—40 % обращений пациентов с хроническими дерматозами в заведения дерматовенерологической службы.

В лечении микробной экземы преимущество отдается наружной терапии. Перед врачом стоит задача в максимально короткие сроки снять воспаление, субъективные симптомы, уменьшить сенсibilизации к бактериальным антигенам, нормализовать количество и состав микрофлоры кожи.

В этой ситуации предпочтение отдается комбинированным препаратам для наружного применения, которые обладают противовоспалительным и антибактериальным действием.

Однако в Украине на сегодняшний день нет единого протокола по лечению экземы, поэтому выбор способа лечения зависит от формы и стадии заболевания и должен быть комплексным и индивидуализированным.

Крем и мазь «Бетадерм®» в лечении микробной экземы имеет местное противовоспалительное действие, уменьшает экссудативные проявления и зуд, оказывает антимикробное действие, способствует быстрой ликвидации клинических проявлений и может быть препаратом выбора в лечении микробной экземы.

Ключевые слова: экзема, нуммулярная экзема, бетаметазон, гентамицин, лечение.

К.О. Bardova¹, P.V. Bardov²

¹P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Kyiv

Modern view on treatment of microbial eczema

Currently, eczema is one of the most common skin diseases and is present in 30—40 % of patient with chronic dermatoses who come to dermatovenerological institutions.

Preference is given to topical treatment of microbial eczema. The doctor's task is to relieve the inflammation and subjective symptoms, reduce the sensitization to bacterial antigens, normalize the amount and composition of the microflora of skin as soon as possible.

In these cases preference is given to combined preparations for external application which have anti-inflammatory and antibacterial effect.

However, in Ukraine to date, there is no single protocol for the treatment of eczema, so the choice of the method of treatment depends on the form and stage of the disease and should be complex and individualized.

The application of «Betaderm®» cream and ointment in treatment of microbial eczema has a local anti-inflammatory and anti-microbial effect, reduces itching and exudative manifestations, promotes rapid elimination of clinical manifestations of eczema and may be the choice of treatment of microbial eczema.

Key words: eczema, nummular eczema, betamethasone, gentamicin, treatment. □

Дані про авторів:

Бардова Катерина Олексіївна, к. мед. н., асист. кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України, 04209, м. Київ, вул. Богатирська, 32

Бардов Павло Васильович, к. мед. н., доцент кафедри дерматології та венерології НМУ імені О.О. Богомольця

S. Hill¹, R. Thomas¹, S. Smith², A. Finlay¹

¹ Колледж медицины Уэльского университета, Соединенное Королевство

² Sandoz Products Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, UK

Исследование фармакокинетики 1 % крема «Ламизил®» при местном применении*

Двадцать добровольцев были включены в исследование для оценки фармакокинетики 1 % крема «Ламизил®». Пациентам, рандомизированным в группы лечения 1 % кремом «Ламизил®», препарат наносили на спину 1 день или в течение 3, 5 или 7 дней подряд. До пяти биопсий поверхности кожи были взяты в одном из мест поражения — верхней части спины — во время лечения и после его прекращения. Уровни препарата «Ламизила®» в образцах биопсии анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Это исследование показало, что увеличение количества нанесений геля от одного до семи не вызывало значительного увеличения его максимальной концентрации (C_{max}) в роговом слое. Однако в роговом слое увеличивалось общее количество препарата «Ламизил®», в результате чего он сохранялся более продолжительный период после прекращения лечения. После прекращения лечения «Ламизилом®» курсом 7 дней препарат можно было обнаружить в течение такого же периода в концентрации, значительно превышающей известную концентрацию, вызывающую гибель обычных возбудителей поверхностных дерматомикозов. Исследование показало значительные потенциальные возможности краткосрочного лечения поверхностных дерматомикозов 1 % кремом «Ламизил®».

Ключевые слова

Крем «Ламизил®», фармакокинетика, короткий курс лечения.

«Ламизил®» является синтетическим противогрибковым средством нового класса соединений — аллиламинов. Исследования *in vitro* демонстрируют, что этот препарат оказывает первичное фунгицидное действие в отношении дерматофитов и ряда дрожжевых и плесневых грибов [1, 5]. Клинически было показано, что препарат «Ламизил®» для перорального и местного применения высокоэффективен в отношении возбудителей поверхностных дерматофитных инфекций [6, 7].

В двойном слепом исследовании, в котором сравнивали 1 % крем «Ламизил®» и 1 % крем клотримазол при лечении дерматофитии стоп в течение 4 недель, у пациентов, которые принимали препарат «Ламизил®», посевы грибов начинали давать отрицательный результат значительно раньше, чем у тех больных, которых лечили клотримазолом [3].

Недавно в плацебо-контролируемых исследованиях 14-дневного лечения дерматофитии стоп [2] и 7-дневной терапии кожного кандидоза, дерматомикоза гладкой кожи и пахового дерматомикоза [9]

была показана очень высокая эффективность препарата «Ламизил®» в такой короткий период.

Эта информация в сочетании с известными данными о фунгицидной активности «Ламизила®» позволяет предположить, что препарат при этих заболеваниях можно использовать даже менее продолжительным курсом.

Для завершения клинических исследований в отношении минимальной продолжительности лечения дерматомикозной инфекции сравнивали фармакокинетику 1 % крема «Ламизил®» при нанесении на спину здоровых добровольцев в течение 1, 3, 5 или 7 дней.

Целью исследования было определить, увеличивает ли повторное нанесение препарата концентрацию в роговом слое с тем, чтобы установить, как долго и в какой концентрации «Ламизил®» сохраняется в роговом слое после прекращения лечения и влияет ли на это его продолжительность.

Методы

Испытуемые

В исследование были включены десять человек мужского пола и 10 человек женского пола (ме-

* British Journal of Dermatology.— 1992.— Vol. 127.— P. 396—400.

диана возраста — 40 лет, от 22 до 62). Это здоровые мужчины и женщины (которые не были беременными или кормящими и использовали, если были в репродуктивном возрасте, надежные средства контрацепции), давшие информированное согласие в письменной форме. В исследование не включали пациентов с обширными кожными заболеваниями, кожными нарушениями, волосатой спиной, любыми системными заболеваниями, использующих любые местные средства, а также имеющих в анамнезе реакции на препараты местного действия.

Испытуемых рандомизировали в четыре группы по пять человек в каждой. 0,5 г 1 % крема «Ламизил®» наносили один раз в сутки в течение 1, 3, 5 или 7 дней подряд на два участка размером 12 × 8 см. Крему давали подсохнуть в течение 30 мин.

Биопсия поверхности кожи

Биопсию кожи (SSB) брали с поверхности площадью от 6 до 10 см² по методике, описанной Р. Марксом и Р. Даубером [8].

Перед первым нанесением препарата SSB брали у всех испытуемых, при трехдневном режиме лечения — перед нанесением препарата и на третий день терапии, при пятидневном — непосредственно перед нанесением, на третий и пятый день лечения, а при семидневном режиме — перед нанесением, а также на третий, пятый и седьмой дни лечения.

У всех испытуемых SSB брали через 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96 и 168 часов (7 дней) после последнего нанесения препарата.

В каждом месте поражения в каждой временной точке брали не более пяти SSB подряд. Самый верхний слой считается уровнем 3, а самый нижний — уровнем 5.

Анализ образцов

SSB помещали в 2 мл метанола на 2 часа. Затем вынимали и промывали еще одной порцией метанола объемом 2 мл для полной экстракции тербинафина. Метанольные фракции объединяли, упаривали, а остаток повторно растворяли в 0,2 мл подвижной фазы. Далее 0,1 мл впрыскивали в высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Уровни препарата «Ламизил®» измеряли и интегрировали с помощью системы сбора данных JCL 6000 на персональном компьютере (Jones Automotography). Уровень обнаружения составлял 0,18 нг/см², уровень количественного определения с точностью 5 % был меньше 0,48 нг/см².

Анализ проводили маскированно по отношению к режиму лечения после того, как была взята последняя биопсия у последнего испытуемого.

Статистические методы

Общую концентрацию препарата в роговом слое определяли путем суммирования по отдельным уровням рогового слоя в каждой временной точке у каждого испытуемого.

Расчет площади под кривыми концентрация/время (AUC)

AUC для интервала от 0 до 168 ч (AUC_{0–168 ч}) рассчитывали для каждого уровня и для суммарной концентрации у каждого испытуемого с использованием метода трапеции.

Определение максимальной концентрации (C_{max})

Строили графики концентрации лекарства в роговом слое в зависимости от времени, максимальную концентрацию лекарства (C_{max}) определяли визуально, для каждого уровня рогового слоя и для всего рогового слоя у каждого испытуемого.

Расчет времени полувыведения (t_{1/2})

Концентрации в роговом слое для нисходящей части зависимости концентрации от времени (т. е. от 4 до 168 ч после последнего нанесения препарата) трансформировали логарифмически (натуральные логарифмы) и строили зависимость от времени величины log × концентрация лекарства.

Почти во всех случаях обнаруживались два экспоненциальных компонента. В первый из них (фазы выведения I) входили точки, полученные через 4, 8 и 12 ч. Остальные точки (24 ч и позже) составляли фазу II выведения. Поэтому, чтобы получить константу скорости выведения, модели линейной регрессии строили для точек 4, 8 и 12 ч.

Время полувыведения (t_{1/2}) рассчитывали по константе скорости выведения, пользуясь следующим уравнением:

$$t_{1/2} = \frac{\log 2}{\text{константа скорости выведения}}$$

Результаты

После нанесения на кожу максимальная концентрация препарата «Ламизил®» достигалась через 4 ч. Это относится как к отдельным уровням рогового слоя, так и общей концентрации в роговом слое.

Средние значения общей концентрации препарата в роговом слое (C_{max}) представлены в таблице.

Средние значения C_{max} в роговом слое для уровней 1–5 показаны на рис. 1.

C_{max} уменьшается в роговом слое от верхнего уровня к нижнему. Для уровней 1–3 рогового

слоя и для суммы уровней рогового слоя C_{\max} возрастает с увеличением продолжительности лечения. Однако для уровня 4 такая зависимость не наблюдается, а для уровня 5 обнаруживается обратная тенденция с более высокими уровнями препарата в группе с однодневным режимом лечения.

Средние значения $AUC_{0-168 ч}$ для суммарной концентрации препарата в роговом слое представлены в таблице.

Средние значения $AUC_{0-168 ч}$ для уровней 1–5 показаны на рис. 2.

Эти данные свидетельствуют об отчетливом увеличении исследуемого показателя с увеличением длительности лечения как для суммарной концентрации препарата, так и его концентрации на уровнях 1–4. Для уровня 5 не обнаружено тенденции к повышению концентрации препарата.

Оказалось, что двумерная кинетическая модель наилучшим образом аппроксимирует данные отдельных пациентов. По этим данным было рассчитано время полувыведения препарата (рис. 3).

Средние общие концентрации тербинафина в роговом слое в $нг/см^2$ представлены на рис. 4 (а) и 4 (б).

Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение продолжительности лечения увеличивает время, необходимое для полного выведения препарата из рогового слоя.

Обсуждение

Основной целью этого исследования было определить, увеличивает ли повторное нанесение 1 % крема «Ламизил®» концентрацию препарата в роговом слое.

Данные по максимальной концентрации (C_{\max}) в роговом слое показали, что увеличение количества нанесений тербинафина от 1 до 7 увеличивает максимальную концентрацию его в роговом слое.

Таблица. Фармакокинетические характеристики для суммарной концентрации препарата в роговом слое

Группа лечения	C_{\max} , $нг/см^2$	AUC_{0-t} , $нг/см^2/ч$
<i>1-й день</i>		
Среднее значение	949	9694
Стандартное отклонение	105	1234
<i>3-й день</i>		
Среднее значение	966	10 321
Стандартное отклонение	32	948
<i>5-й день</i>		
Среднее значение	1049	12 544
Стандартное отклонение	57	816
<i>7-й день</i>		
Среднее значение	1094	13 492
Стандартное отклонение	26	695

Однако при семи нанесениях препарата «Ламизил®» средняя его концентрация увеличилась только на 15 % по сравнению с однократным использованием.

Как видно на рис. 1, изменения максимальной концентрации для уровня 1 зеркальны по отношению к суммарной концентрации. Однако при погружении внутрь рогового слоя зависимость концентрации препарата от продолжительности лечения становится менее отчетливой, и на самом нижнем уровне (уровень 5) эта зависимость становится обратной, при которой наибольшие концентрации обнаруживаются в группе с одноднев-

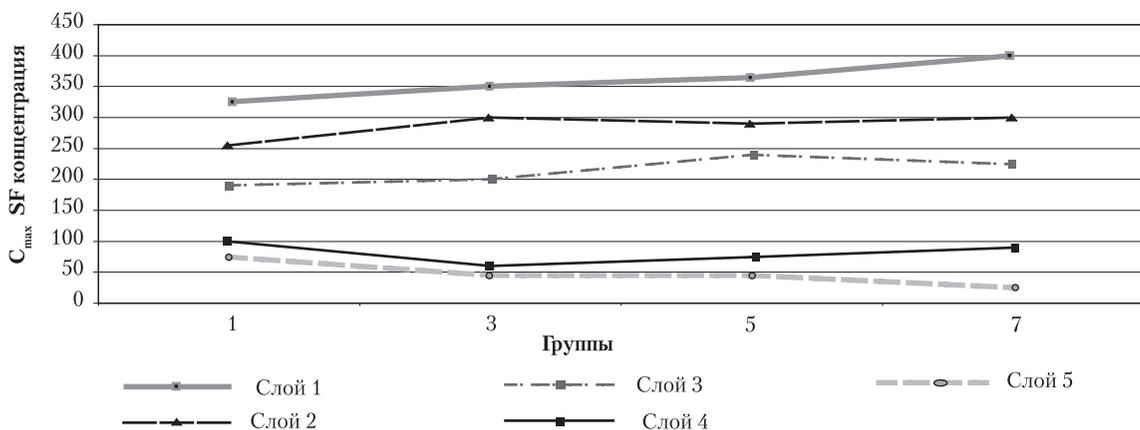


Рис. 1. Максимальная концентрация тербинафина (C_{\max}) в $нг/см^2$ по уровням в четырех группах лечения

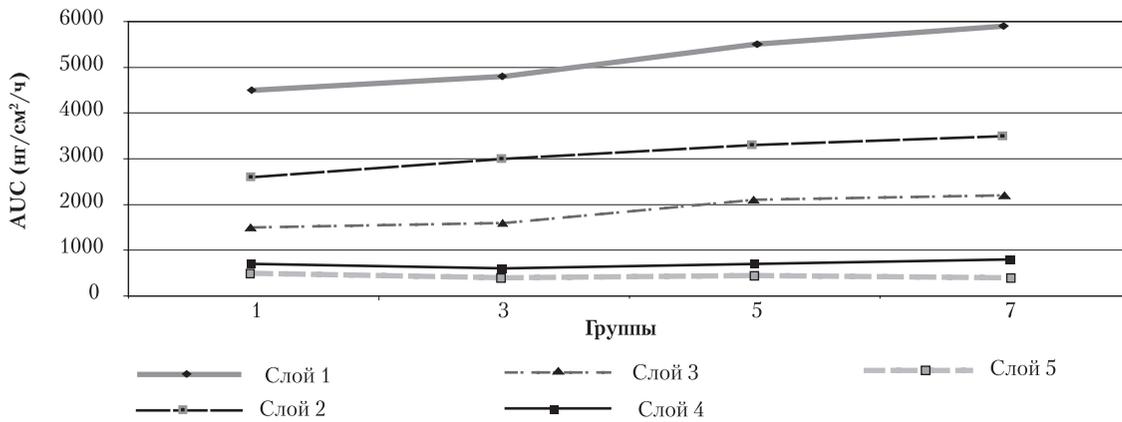


Рис. 2. AUC в нг/см²/ч по уровням для четырех групп лечения

ним режимом лечения. Это можно отчасти объяснить трудностью получения воспроизводимых образцов на самом нижнем уровне биопсии.

С увеличением продолжительности лечения роговой слой становится более насыщенным, и это может приводить к тому, что большая часть рогового слоя изымается при SSB на каждом уровне у испытуемых с более продолжительным периодом лечения. Следовательно, на уровне 5 может быть меньшая воспроизводимость качества образцов биопсии, особенно у испытуемых, которых лечили более длительный период, что и могло вызвать вариацию результатов.

Имелась отчетливая зависимость общей концентрации и концентраций на уровнях 1, 2 и 3 от продолжительности лечения (см. рис. 2). На уровнях 4 и 5 эта зависимость была менее выраженной. Величина AUC_{0-t} во всем роговом слое после семи нанесений препарата была примерно на 40 % выше, чем после одного использования.

Вспомогательной целью исследования было определить, в течение какого времени и

в какой концентрации препарат «Ламизил®» оставался в роговом слое после прекращения лечения, и влияла ли на это продолжительность лечения.

Время полувыведения возрастало с увеличением количества нанесений препарата (см. рис. 3). Время полувыведения после 7 дней лечения увеличивалось в три раза по сравнению с однодневным курсом. Этот вывод подтверждается данными по общему выведению.

После однократного нанесения препарат «Ламизил®» не обнаруживался через 96 ч (4 дня) после прекращения лечения (см. рис. 4б).

Через 3 и 5 дней лечения препарат «Ламизил®» не обнаруживался между 96 и 168 ч (7 дней) после лечения.

Однако в случаях 7 дней лечения препарат можно было обнаружить даже после 168 ч (7 дней) от прекращения лечения.

Дальнейшие вопросы возникли в связи с данными, получение которых не входило в исходные цели, но которые, однако, заслуживают обсуждения.

Выведение препарата является двухфазным процессом с быстрым выведением за первые 12 ч и постепенным выведением в течение последующих 1–7 дней. Такая же кинетика обнаружена и для других наносимых местно соединений [8].

Это может быть связано с тем, что в начале после нанесения препарата роговой слой перенасыщен препаратом «Ламизил®». Сверхнасыщающая концентрация теряется очень быстро (фаза выведения I), при этом в коже остается меньшее количество препарата, что связано с липидными компонентами рогового слоя, или удерживается ими. Это количество теряется более медленно (фаза выведения II).

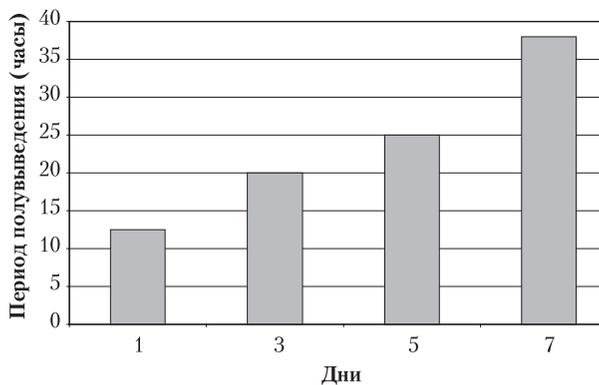


Рис. 3. Данные по времени полувыведения препарата, ч

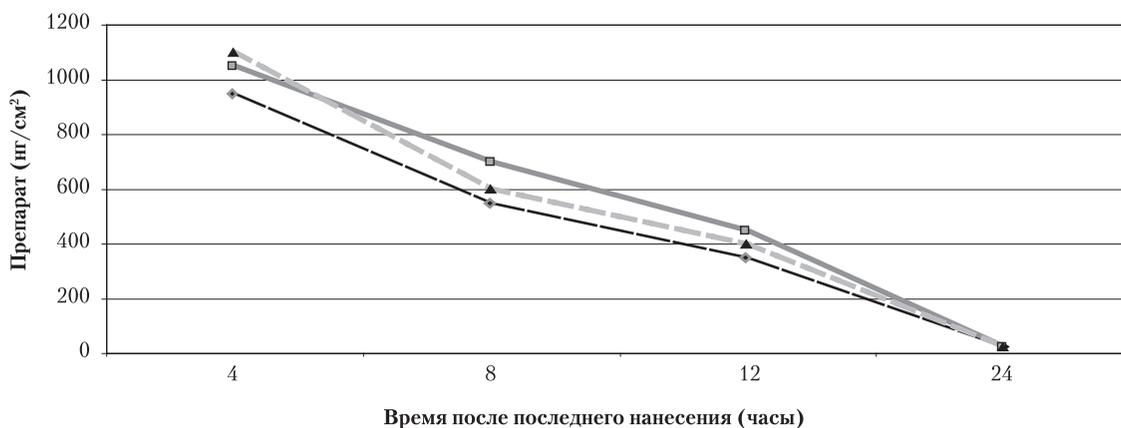


Рис. 4а. Средняя суммарная концентрация препарата в роговом слое для каждой группы (фаза выведения I)

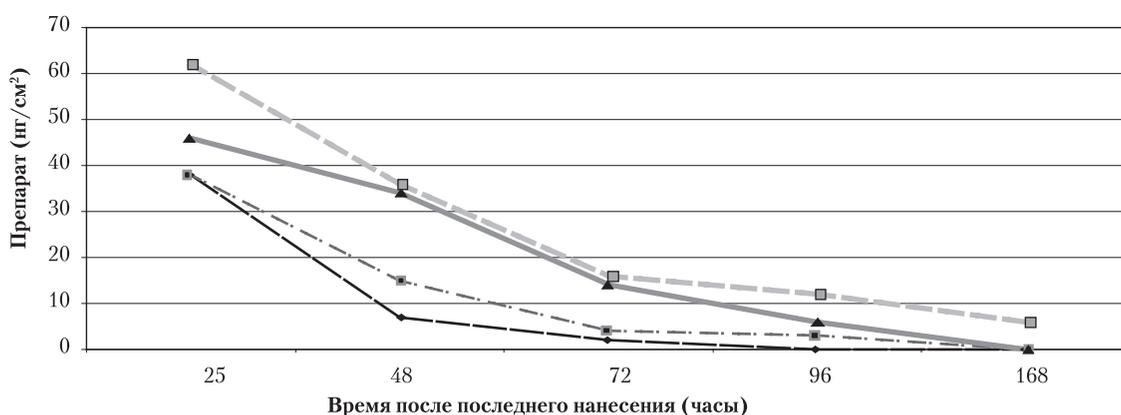


Рис. 4б. Средняя суммарная концентрация препарата в роговом слое для каждой группы (фаза выведения II)

Во время фазы выведения «Ламизил®» сначала теряется на нижних уровнях. Это может происходить двумя путями:

- а) диффузия с нижних уровней рогового слоя на верхние уровни по градиенту концентрации;
- б) путем замещения клеток нижних уровней рогового слоя из зачаточного слоя и эрозии клеток верхних уровней рогового слоя.

Важно также определить клиническую значимость этих данных. Известно, что фунгицидная концентрация препарата «Ламизил®», необходимая для гибели обычных дерматофитов кожи, таких как *T. rubrum*, составляет примерно 0,003 мкг/мл [5]. Мы можем сравнить уровни, обнаруженные в роговом слое в данном исследовании, с фунгицидными концентрациями, используя следующие допущения:

- примерная толщина 1 см² поверхности при поверхностной биопсии кожи = 2,5 мкм (0,0025 мм);
- следовательно объем SSB = 10 × 10 × 0,0025 мм = 0,25 мм³;

- следовательно 1 нг/см² SSB = 1 нг в 0,25 мм³ или 4 нг в мм³;
- т. к. 1000 мм³ = 1 мл;
- то 1 нг/см² SSB = 4 мкг/мл.

Следовательно, концентрация 1 нг/см² примерно в 1000 раз выше известной фунгицидной концентрации для *T. rubrum*, а концентрации 0,33 нг/см², обнаруживаемые через 7 дней после прекращения лечения, все еще в 100 раз больше концентрации, вызывающей гибель гриба.

Следует также отметить, что уровень обнаружения метода составляет примерно 0,2 нг/см² (или 0,8 мкг/мл), что не исключает возможности сохранения фунгицидных концентраций препарата «Ламизил®» в роговом слое в течение большего времени, чем это было показано в настоящем исследовании.

Полученные данные позволяют заключить, что увеличение количества нанесений препарата не приводит к статистически значимому возрастанию концентрации препарата «Ламизил®» в

роговом слое. Однак це значительно збільшує суммарну концентрацію препарату, що приводить до збереженню виявлених рівнів препарату в роговому шарі в період після закінчення лікування.

Рівні препарату «Ламізіл®», виявлені після закінчення лікування, були значи-

тельно вище, ніж відомі концентрації тербінафіну, які викликають загибель дерматофітів. Це свідчить про значительні потенціальні можливості короткотривалого лікування або використання менших концентрацій місцевого препарату «Ламізіл®» при поверхневих дерматомікозах.

Список літератури

1. Clayton Y.M. In vitro activity of terbinafine // Clin. Exp. Dermatol.— 1989.— Vol. 14.— P. 101—103.
2. 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.— 1990.— Vol. 2.— P. 95—97.
3. Jones T.C., Villars V. Terbinafine // Chemotherapy antifungal Diseases (Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 96) (Ryley J.F., ed.)— Berlin: Springer-Verlag, 1990.— P. 483—501.
4. Marks R., Dawber R.P.R. Skin surface biopsy: an improved technique for the examination of the horny layer // Br. J. Dermatol.— 1971.— Vol. 84.— P. 117—123.
5. Petranyi G., Meingassner J.G., Mieth H. Antifungal activity of the allylamine derivative terbinafine in vitro // Antimicrob Agents Chemother.— 1987.— Vol. 31.— P. 1365—1368.
6. Smith E.S., Zaias N., Savin R. Topical terbinafine in tinea pedis // J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol. 27.— P. 720.
7. Villars V., Jones T.C. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil—a new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycoses // Clin. Exp. Dermatol.— 1989.— Vol. 14.— P. 124—127.
8. Watson W.S., Finlay A.Y. The effect of the vehicle formulation on the stratum corneum penetration characteristics of clobetasol 17-propionate in vivo // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 118.— P. 523—530.
9. Zaias N. The efficacy of 1 % terbinafine cream in cutaneous candidiasis and tinea corporis/cruris once a day applications for one week (a double-blind study comparing active cream to vehicle cream) // Clinical Dermatology in the Year 2000 (programme and abstracts of symposium. London, 22—25 May 1990) (Greaves MW, ed.)— London: COT Presentations, 1990.— P. 53.

S. Hill¹, R. Thomas¹, S. Smith², A. Finlay¹

¹Коледж медицини Уельського університету, Сполучене Королівство

²Sandoz Products Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, UK

Дослідження фармакокінетики 1 % крему «Ламізіл®» при місцевому застосуванні

Двадцять добровольців були включені в дослідження для оцінки фармакокінетики 1 % крему «Ламізіл®». Пацієнтам, рандомізованим у групи лікування 1 % кремом «Ламізіл®», препарат наносили на спину 1 день або протягом 3, 5 чи 7 днів поспіль. До п'яти біопсій поверхні шкіри були взяті в одному з місць ураження — верхньої частини спини — під час лікування і після його припинення. Рівні препарату «Ламізіл®» у зразках біопсії аналізували за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Це дослідження показало, що збільшення кількості нанесень гелю від одного до семи не викликало значного збільшення його максимальної концентрації (C_{max}) у роговому шарі. Проте в роговому шарі збільшувалася загальна кількість препарату «Ламізіл®», в результаті чого він зберігався більш тривалий період після припинення лікування. Після припинення лікування «Ламізілом®» курсом 7 днів препарат можна було знайти протягом такого ж періоду в концентрації, що значно перевищує ту, яка викликає загибель звичайних збудників поверхневих дерматомікозів. Дослідження показало значні потенційні можливості короткотривалого лікування поверхневих дерматомікозів 1 % кремом «Ламізіл®».

Ключові слова: крем «Ламізіл®», фармакокінетика, короткий курс лікування.

S. Hill¹, R. Thomas¹, S. Smith², A. Finlay¹

¹University of Wales College of Medicine, UK

²Sandoz Products Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, UK

An investigation of the pharmacokinetics of topical «Lamisil®» 1 % cream

Twenty volunteers were entered into a study to investigate the pharmacokinetics of «Lamisil®» 1 % cream. The subjects were randomized to receive «Lamisil®» 1 % cream applied to the skin on the back on 1 day, or on 3, 5 or 7 consecutive days. Up to five biopsies were taken at a site on the upper back at various time-points both during treatment and after treatment. «Lamisil®» levels in the biopsies were analyzed using HPLC. The study showed that increasing the number of applications from one to seven did not significantly increase the peak concentration (C_{max}) in the stratum corneum. However, there was

an increase in the total amount of «Lamisil®» found in the stratum corneum resulting in «Lamisil®» being detected for longer periods after cessation of therapy. Treatment for 7 days resulted in «Lamisil®» still being detectable 7 days after cessation of therapy, and the drug concentration was significantly higher than the concentration killing the common causative organisms of superficial dermatomycoses. This study indicates a significant potential for short-term treatment with «Lamisil®» 1 % cream in superficial dermatomycoses.

Key words: pharmacokinetics of «Lamisil®», short-term treatment. □

*Стаття представлена
Представительством компании «Новартис Консьюмер Хелс Сервисез С.А.»*

Дані про авторів:

S. Hill, Department of Dermatology, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff CF4 4XN, U.K.

R. Thomas, Department of Dermatology, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff CF4 4XN, U.K.

S. Smith, Medical Department, Sandoz Products Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 5SG, U.K.

A. Finlay, Department of Dermatology, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff CF4 4XN, U.K.

Л.Д. Калюжна, К.О. Бардова

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

Необхідність спеціального косметичного догляду за шкірою хворих на грибкові захворювання

Використання шампуню-гелю для душу «Тербінакод» на основі тербінафіну як додатковий засіб до загальноприйнятої схеми терапії при грибкових ураженнях дасть змогу підвищити ефективність лікування, а використання його з профілактичною метою після закінчення курсу лікування запобігатиме виникненню рецидивів.

Ключові слова

Грибкові захворювання, мікоз стоп, висівкоподібний лишай, себорейний дерматит, тербінафін.

Грибкові захворювання шкіри (мікози) — збір- на назва групи інфекційних дерматозів, голов- ним етіологічним чинником яких є різноманітна грибкова флора. Деякі гриби зумовлюють виник- нення захворювання шкіри тільки у людини (антропофільні), інші — тільки у тварин (зоо- фільні), ще інші — і в людей, і у тварин (антропо- зоофільні або зооантропофільні).

Останніми роками у світі спостерігається зростання кількості випадків грибкових захво- рювань шкіри. Деякі дослідники стверджують, що ними уражена п'ята частина населення планети [1]. Особливо зростає поширеність мікозів стоп і оніхомікозу, які реєструють у кожного дру- гого, що пояснюється насамперед погіршенням екології, соціально-економічними умовами, від- віданням спортивних закладів, басейнів, саун (пов'язаним з популяризацією здорового спосо- бу життя), широким застосуванням антибіотиків, цитостатиків, гормональних препаратів, особли- во глюкокортикоїдів, оральних контрацептивів, інших хіміотерапевтичних засобів, збільшенням кількості хворих з порушеним імунологічним статусом, еволюцією патогенних і умовно-пато- генних грибів [3].

Офіційна статистика мікозів не відображає всієї картини поширення інфекцій, тому що біль- ша частина населення з епідермофітією і оніхомі- козом стоп не вважає себе хворими і не зверта- ється до лікувально-профілактичних закладів. Ці захворювання виявляються випадково, найчасті-

ше під час звернення до дерматовенеролога або сімейного лікаря з будь-якого іншого приводу.

До дев'яностих років ХХ століття лікування мікозів і оніхомікозів було складним завданням через тривалість, часто неефективність і числен- ність алергійних ускладнень. На сьогодні сані- тарна пропаганда наслідків грибкових захворю- вань і поява широкого арсеналу ефективних лікарських засобів сформувавши інший погляд на проблему. Питання про доцільність лікування мікозів і оніхомікозів тепер практично не диску- тується, оскільки населення завдяки обізнаності вже розуміє, що продукти життєдіяльності гри- бів створюють небезпеку розвитку полівалентної сенсibiliзація, яка збільшує частоту розвитку алергійних захворювань, зокрема і лікарської хвороби з алергією на пеніцилін та його аналоги. Крім цього, мікогенна сенсibiliзація може обтя- жувати перебіг деяких захворювань і робить час- тішими їх рецидиви. Є ймовірність ускладнення грибкових захворювань вторинною бактеріаль- ною інфекцією з формуванням бешихи і слоно- вості, а також розвитком долонно-підшовних бородавок і аногенітальних кондилом.

На сьогодні відомо близько 500 видів збуд- ників мікозів. У більшості випадків грибкова флора представлена сапрофітами та факультативно-патогенними грибами. Патогенні влас- тивості і вірулентність грибів залежить не тіль- ки від антигенних властивостей, а й від реак- тивності макроорганізму, а також зовнішніх

умов, під впливом яких гриби можуть змінюватися, що пояснює їх поліморфізм і розвиток стійкості.

Для проникнення гриба в шкіру і розвитку мікозу потрібні певні умови, насамперед наявність патогенного і вірулентного збудника (його розташування, мікроскопічні і культуральні особливості, біохімічна активність, імуногенні властивості).

Певна важлива роль у розвитку грибкових захворювань відводиться стану макроорганізму (вік, зниження реактивності, порушення обмінних процесів, авітаміноз, ендокринопатії). Не менш важливе значення при інфікуванні грибами має стан шкіри (мацерації, травми, тріщини, потертості, порізи, тісне взуття, підвищене потовиділення). Вік (деякі грибкові захворювання розвиваються тільки у дітей, наприклад, мікроспорія волосистої частини голови), стать (хронічна трихофітія гладенької шкіри буває переважно в жінок), порушення обміну (при діабеті часто розвиваються кандидози), розлади кровообігу у вигляді венозного застою, трофічні порушення, підвищене потовиділення, особливості хімізму поту, травми, тертя, мацерація, дисбактеріоз, дисбаланс вітамінів є найважливішими чинниками ризику. Особливо часто грибкові захворювання розвиваються в астенізованих осіб, які перенесли інфекційні захворювання або мають нервові та ендокринні розлади.

Зараження відбувається трьома шляхами: від хворої людини, від хворих тварин (коти, миші), а також через предмети побуту (головні убори, гребінці, постільну білизну, лазневі килимки).

Аналіз рівня захворюваності на мікози в Україні також свідчить про його зростання, особливо з кінця вісімдесятих — початку дев'яностих років минулого сторіччя.

У загальній структурі захворюваності на мікози найбільшу частку становлять поверхневі мікози, а серед них — грибкові ураження стоп. В Україні протягом останніх 10 років захворюваність на мікози стоп збільшилася у 2–3 рази. В деяких соціальних групах (військовослужбовці, спортсмени, шахтарі) мікоз стоп виявляють у 20–50 % осіб.

Провідна роль у виникненні мікозів стоп належить дерматофітам. До них належать гриби роду *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*, які об'єднують за основною властивістю — тропністю до тканин, що містять кератин. Тому ці збудники викликають поверхневий мікоз шкіри, нігтів і волосся. Гриби-збудники дерматофітії — гетерофіли, тобто мікроорганізми, які живляться органічними сполуками з кератолітичними ферментами.

Загальноприйнятої класифікації грибкових уражень немає. Найчастіше використовують таку класифікацію:

1. Кератомікози (висівкоподібний лишай), розвиваються тільки в роговому шарі епідермісу без вираженої запальної реакції.
2. Епідермомікози (епідермофітія пахова, епідермофітія стоп, руброфітія, трихофітія, мікроспорія, фавус), супроводжуються запальною реакцією внаслідок проникнення токсинів гриба в епідерміс і дерму.
3. Трихомікози (трихофітія, мікроспорія, фавус), уражують волосся.
4. Глибокі мікози (бластомікози, споротрихоз, хромомікоз, аспергілез, гістоплазмоз, муко-роз, цефалоспориоз, риноспоридіоз), уражують власне шкіру, підшкірну клітковину, внутрішні органи.
5. Кандидоз (поверхневий, хронічний, генералізований, вісцеральний).
6. Оніхомікози.
7. Мікіді (алергійні висипи).
8. Псевдомікози (еритразма, актиномікоз).

Таким чином, класифікація відображає різноманітність клінічних виявів при мікотичних ураженнях — від поверхневих незапальних уражень шкіри та слизових до станів, які загрожують життю.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 25 хворих з різними грибковими ураженнями: 10 — з мікозом стоп, 8 — з висівкоподібним лишаєм, 7 — із себорейним дерматитом.

Діагностика висівкоподібного лишая не викликала труднощів. Захворювання починається з появи незапальних плям рожево-сірого кольору по периферії гирл волоссяних фолікулів. Плями не виступають над рівнем шкіри і суб'єктивно не турбують. Поступово змінюються відтінки кольору плям — вони стають темно-бурими або кольору кави. Поверхня плям вкрита ніжними висівкоподібними лусочками, які від легкого пошкрябування відшаровуються у вигляді стружки внаслідок розпушення рогового шару грибом. Плями зазвичай точкові, різко обмежені й повільно ростуть по периферії, але можуть зливатися й охоплювати великі ділянки. Найчастіша локалізація — шкіра плечей, живота, спини, бічних поверхонь грудей, рідше стегон. Ніколи не уражаються кисті і стопи.

Перебіг захворювання тривалий (місяці й роки) з частими рецидивами. Влітку може наставати поліпшення і під впливом сонячних променів навіть одужання.

Мікози стоп — найпоширеніший дермато-мікоз, що характеризується хронічним рецидивним

перебігом. Найбільш частими збудниками мікозу стоп є *Trichophyton rubrum* і *Trichophyton mentagrophytes*. Значно рідше мікоз стоп може бути викликаний *Epidermophyton floccosum*, а також дріжджоподібними і пліснявими грибами або їхнім поєднанням. Частота ураження стоп широко варіює: 70–95 % випадків припадає на *Tr. rubrum*, 7–34 % — на *Tr. interdigitale* і лише 0,5–1,5 % — на *E. floccosum*.

Зараження мікозами стоп зазвичай відбувається за умови користування спільними з хворою людиною предметами побуту (рушниками, губками, взуттям, шкарпетками, а також у душових, плавальних басейнах, лазнях). Факторами ризику є підвищена пітливість стоп, носіння тісного або взуття з ненатуральних матеріалів.

Процес тривалий час може бути безсимптомним або виявлятися незначними симптомами у вигляді незначного лущення, мацерації епідермісу в міжпальцевих складках, лущення на склепінні стоп, періодично з'являється незначний свербіж.

Такий стан може тривати багато місяців і років, не викликаючи особливого дискомфорту в людини. Хворий є джерелом зараження, особливо для членів родини і тих, разом з ким користується душовими і басейном. Крім того, порушення цілісності шкіри можуть стати вхідними воротами для бактеріальної інфекції. Так, клінічні вияви, які спостерігаються при інтертригінозній формі мікозів стоп, є наслідком взаємодії грибків і бактерій. Значною мірою зростає алергізація організму. На думку багатьох авторів, мікози стоп — одна з головних причин сенсibiliзації, виникнення контактного дерматиту, а також його переходу в алергійний дерматит та екзему. Закономірним результатом розвитку мікозу стоп є грибкове ураження нігтів — оніхомікоз.

Хвороба нерідко розвивається на тлі тривалого вживання лікарських засобів, що пригнічують захисні сили організму (глюкокортикоїдів, цитостатиків, антибіотиків широкого спектра дії), і ускладнює перебіг захворювань, у зв'язку з якими ці препарати призначають.

Себорейний дерматит є одним з найпоширеніших хронічних захворювань шкіри в осіб молодого віку (20–25 %). Але, незважаючи на багатий історичний досвід лікування хворих на себорейний дерматит і стрімкий розвиток фармацевтичної промисловості, в сучасному суспільстві спостерігається відсутність єдиного терапевтичного підходу до вибору засобів зовнішнього лікування хворих на різні клінічні форми себорейного дерматиту.

Ранні дослідження наводили як одну з найголовніших причин виникнення себорейного дер-

матиту наявність на шкірі *Pityrosporum Ovale* (в іноземній літературі — *Malassezia yeast*). Але в подальших дослідженнях було з'ясовано, що цей мікроорганізм виділяється зі шкіри волосистої частини голови та обличчя майже завжди також в осіб без клінічних ознак себорейного дерматиту і є домінуючим видом дріжджоподібних грибів ділянок шкіри, на яких розташована велика кількість сальних залоз.

У наших дослідженнях з'ясовано, що надлишок насичених жирних кислот на поверхні шкіри хворих на себорейний дерматит змішаної форми призводить до високого рівня контамінації шкіри мікроорганізмами, що зумовлює певну клінічну картину, характерну для маласезіозу шкіри, — комедони, фолікуліт, папули, пустули, проліферативні зміни залоз шкіри, лущення.

Надлишок полінасичених жирних кислот, особливо лінолевої, яким притаманні високі стерилізувальні властивості, призводить до зменшення кількості сапрофітних стафілококів та мікроорганізмів роду *Bacillus*, що зумовлює розвиток дисбіозу у хворих на жирну форму себореї внаслідок зменшення антагоністичних властивостей нормальної мікрофлори шкіри, що клінічно виявляється більшою частотою виникнення ускладнень у вигляді вугрів та різних форм піодермій, що своєю чергою призводить до більш тривалого перебігу та частіших загострень.

Крім медикаментозного лікування, зазначеного в наказі Міністерства охорони здоров'я України від 08.05.2009 № 312 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання з лікування дерматомикозів», обстеженим пацієнтам було рекомендовано щоденне миття ураженої ділянки із шампунем-гелем для душу «Тербінакод»: нанести необхідну кількість, спінити, залишити на 1,5–2 хв, змити. Під час миття волосистої частини голови процедуру повторити.

«Тербінакод» (виробництво «Фітобіотехнології», Україна) містить тербінафін 1 % та пантенол.

Тербінафін становить собою аліламінову похідну широкого спектра протигрибкової дії. В низьких концентраціях тербінафін виявляє фунгіцидну дію щодо дерматофітів, дріжджоподібних грибів і деяких диморфних грибів. Дія на дріжджоподібні гриби може бути фунгіцидною або фунгістатичною залежно від виду грибів. Препарат специфічно гальмує ранній етап біосинтезу стеринів у клітині гриба. Тербінафін діє за рахунок пригнічення скваленепоксидази в клітинній мембрані гриба. Це призводить до дефіциту ергостерину і внутрішньоклітинного накопичення сквалену, що спричинює загибель клітини гриба.

М'яка мийна основа не викликає додаткового подразнення шкіри, а пантенол сприяє відновленню поверхневої ліпідної мантії.

Усі члени родини підлягають огляду на предмет виявлення грибкових інфекцій. Потрібно продезінфікувати все взуття, яким користувалися пацієнти. Обробку проводять на початку лікування і після його закінчення. Для цього внутрішню поверхню взуття обробляють 25 % розчином формаліну, 40 % оцтової кислоти (79 % оцтовою есенцією розвести водою 1 : 1) або 1 % розчином хлоргексидину біглюконату. Ватний тампон змочити одним із розчинів, помістити всередину взуття, взуття покласти в поліетиленовий пакет, герметично закрити і залишити на 48 год. Потім висушити і провітрити до зникнення запаху. Бавовняні шкарпетки, білизну, одяг кип'ятять та прасують з двох боків. Потрібно стежити за чистотою підлоги у ванній кімнаті, килимових покриттів, предметів особистого користування (манікюрні та педикюрні приладдя, гребінці), регулярно обробляти мийними засобами.

Використання «Тербінакоду» було запропоновано за такою схемою:

- себорейний дерматит — 2 рази на тиждень протягом 1 місяця, потім 1 раз на місяць з профілактичною метою;
- мікоз гладенької шкіри і волосистої частини голови — увесь період лікування щоденно;
- висівкоподібний лишай — щоденно 2 тижні, потім 2 рази на тиждень протягом 1 місяця;
- мікоз стоп — щоденно увесь період лікування, потім 2 рази на тиждень 1 місяць.

З профілактичною метою рекомендовано миття стоп шампунем «Тербінакод» після відвідування басейну, сауни, тренажерного залу, а також шкіри — членам родини, які мають тісний побутовий контакт.

Усі хворі вказували на добру переносність препарату, випадків виникнення контактного дерматиту не спостерігалося.

Висновки

Лікування грибкових уражень інколи становить собою складний процес, оскільки найчастіше вони розвиваються у пацієнтів з тим чи іншим порушенням системи протиінфекційного захисту, що не завжди можливо нормалізувати. Обов'язковим компонентом лікування має бути комплекс протирецидивних заходів (гігієна, обробка взуття, місцева терапія), а також профілактика зараження контактних осіб, чим часто нехтують як лікарі, так і хворі, таким чином знижується ефективність лікування. Розроблення методів адекватної профілактики грибкових захворювань сприятиме зменшенню поширеності грибкових інфекцій і підвищенню ефективності лікування.

Використання шампуню-гелю для душу «Тербінакод» на основі тербінафіну як додатковий засіб до загальноприйнятої схеми терапії грибкових уражень дасть змогу підвищити ефективність лікування. А використання шампуню-гелю з профілактичною метою після закінчення курсу лікування запобігатиме виникненню рецидивів.

Список літератури

1. Адаскевич В.П., Шафранская Т.В. Лечение орунгалом больных микроспорией // Вестн. дерматол. и венерол.: науч.-практ. рец. журнал.— 2004.— № 4.— С. 53—55.
2. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под ред. А.Д. Кацамба и Т.М. Лотти.— М.: Медпресс-информ, 2008.— С. 331—335.
3. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Разнатовский К.И. Дерматомикозы, или поверхностные микозы кожи и ее придатков — волос и ногтей. Лабораторная диагностика: научное

издание // Пробл. мед. микологии.— 2008.— № 1.— С. 27—34.

4. Калюжна Л.Д., Бардова К.О., Брюзгіна Т.С. Вивчення ліпідних показників сироватки крові та поверхні шкіри у хворих на себорейний дерматит // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— № 1—16.— К., 2005.— С. 22—24.
5. Потекаев Н.Н., Брагіна Е.Е., Дмитриев Г.А. Влияние тербинафина на *Microsporum canis*. Исследование in vitro и in vivo // Вестн. дерматол. и венерол.: науч.-практ. рец. журнал.— М.: Медиа Сфера, 2002.— № 6.— С. 4—7.
6. Потекаев Н.С., Плиева Л.Р., Шкребец С.В. Микроспория взрослых // Клини. дерматол. и венерол.: науч.-практ. журнал.— 2008.— № 4.— С. 19—21.

Л.Д. Калюжная, Е.А. Бардова

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

Необходимость специального косметического ухода за кожей больных грибковыми заболеваниями

Использование шампуня-геля для душа «Тербинакод» на основе тербинафина в качестве дополнительного средства к общепринятой схеме терапии грибковых поражений позволит повысить эффективность лечения, а использование его с профилактической целью после окончания курса лечения будет предотвращать возникновение рецидивов.

Ключевые слова: грибковые заболевания, микоз стоп, отрубевидный лишай, себорейный дерматит, тербинафин.

L.D. Kalyuzhna, K.O. Bardova

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv

Need for special beauty treatment of skin affected by fungal diseases

Using shower gel «Terbinakod» based on terbinafine as an additional care to conventional therapies of fungal diseases will increase the efficiency of treatment and the use of the gel as a prophylactic measure after treatment will prevent recurrence.

Key words: fungal diseases, athlete's foot, pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis, terbinafine. □

Дані про авторів:

Каложна Лідія Денисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України 04209, м. Київ, вул. Богатирська, 32. Тел. (044) 413-53-52, тел./факс (044) 249-46-56. E-mail: derma-nmapo@ukr.net

Бардова Катерина Олексіївна, к. мед. н., асист. кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України

Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, О.В. Шабардина

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Опыт терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми акне препаратом «Акнекутан»*

Представлены результаты терапии 32 больных со среднетяжелой и тяжелой формами вульгарных акне и пациентов с конглобатными акне препаратом системного изотретиноина «Акнекутаном»**. Установлена высокая эффективность лечения с достижением полной клинической ремиссии у всех больных, полным восстановлением показателей качества жизни. Показано отсутствие серьезных нежелательных эффектов и осложнений во время проведения лечения.

Ключевые слова:

Акне, терапия, системный изотретиноин, эффективность, безопасность.

Проблема совершенствования терапии акне остается актуальной и в настоящее время, что связано со значительной частотой данного заболевания среди подростков и лиц молодого возраста, достигающей 65,0–85,0 % [1, 2, 3]. В последнее десятилетие дерматологи отмечают увеличение обращаемости пациентов с акне, при этом около 20 % больных имеют среднюю и тяжелую степень выраженности заболевания [4, 5].

Хроническое течение дерматоза, поражение видимых областей кожи приводят к снижению качества жизни пациентов, формированию психологической дезадаптации, нередко к развитию депрессии и возникновению суицидальных мыслей [4, 6–8].

Среди средств и методов системной терапии, включающих антибактериальные препараты, комбинированные половые стероиды, фотохимиотерапию и другие, одним из самых эффективных средств лечения акне является синтетический ретиноид — системный изотретиноин [9–11]. Препарат высокоэффективен в лечении

тяжелых и среднетяжелых форм акне, однако частота его применения в практической дерматологии сдерживается опасностью формирования дозозависимых побочных эффектов и высокой стоимостью препарата [12, 13].

В течение длительного времени российским специалистам был доступен только один препарат системного изотретиноина — «Роаккутан», однако с 2010 года в Российской Федерации зарегистрирован новый препарат изотретиноина — «Акнекутан» (компания АО «Ядран» Галенский Лабораторий, Хорватия). «Акнекутан» — это оральная форма выпуска изотретиноина, созданная с использованием современной технологии «Lidose®» и характеризующаяся экстрабиодоступностью. Благодаря инновационной технологии изотретиноин в препарате находится в виде суспензии, состоящей из двух фракций — растворенной в жировых наполнителях и нерастворенной. Новая форма имеет более высокий показатель растворения действующего вещества, и как следствие — повышение количества растворенного препарата, доступного для всасывания в водной среде пищеварительного тракта, что определяет увеличение биодоступности изотретиноина при приеме внутрь и достижение эквивалентного плазменного уровня действующего вещества при более низкой однократной дозе

* Вестник дерматологии и венерологии.— 2013.— № 1.— С. 56–62.

** В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratoires SMB S.A.». Торговое наименование «Акнекутана» в Украине — «Акнетин».

введения. «Акнекутан» выпускается в капсулах по 8 и 16 мг. «Акнекутан» создавался с целью снижения риска развития побочных эффектов системных ретиноидов, а технология производства препарата позволяет снизить зависимость усвояемости изотретиноина от приема пищи. Все сказанное обеспечивает большую эффективность и надежность лечения препаратом «Акнекутан», отмеченную в работах отечественных авторов [14, 15].

Целью нашего наблюдательного исследования являлась оценка клинической эффективности и безопасности терапии больных акне различной степени тяжести препаратом изотретиноин («Акнекутан»).

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 32 пациента с акне, получавших терапию системным изотретиноином (препарат «Акнекутан») в соответствии с установленными показаниями. Терапия началась после подписания больными добровольного информированного согласия, при этом особое внимание уделялось предупреждению беременности у женщин детородного возраста, разъяснялась необходимость непрерывного использования эффективных методов контрацепции в течение 1 мес до лечения «Акнекутаном», во время лечения и в течение 1 мес после его окончания.

Все больные были разделены на 3 группы (А, Б, В) с учетом тяжести кожного процесса. Для объективизированной оценки клинической эффективности проводимой терапии был использован индекс общей тяжести угрей (ОТУ), отражающий вид и число морфологических элементов, характерных для пациентов с угревой сыпью [16]. Специфический опросник качества жизни у больных акне (CADI — Cardiff Acne Disability Index) [17]. CADI — анкетный контроль, состоящий из пяти вопросов, отражающих влияние угревой сыпи на жизненные функции и психологическую адаптацию. Оценка проводилась в баллах от 0 до 3, где 3 — максимальная степень отрицательного влияния болезни на структурный компонент качества жизни пациента. Клинические и демографические характеристики больных акне различной степени тяжести приведены в таблице.

Всем больным до начала терапии препаратом «Акнекутан» было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, которое включало в себя исследование клинического анализа крови; уровня глюкозы, общего белка, холестерина, бета-липопротеидов, трансаминаз, мочевины, щелочной фосфатазы в сыворотке крови, биохимические исследования повторялись с частотой в 8–12 недель в процессе проведения лечения.

Таблица. Клинические и демографические характеристики больных акне различной степени тяжести

Показатели	
Общее количество больных	32
Возраст, лет (M ± m; min—max)	20,8 ± 2,8 (15—28)
Мужчины/женщины	14/18
Длительность заболевания, лет (M ± m; min—max)	7,1 ± 1,9 (3—15)
Степень тяжести акне:	
<i>Группа А.</i> Акне вульгарные, средняя тяжесть (распространенная папуло-пустулезная форма)	11
ОТУ А, баллы (M ± m; min—max)	25,1 ± 1,6 (11—33)
Индекс CADI А, баллы (M ± m; min—max)	4,6 ± 0,9 (3—13)
<i>Группа Б.</i> Акне вульгарные, тяжелая степень (распространенная папуло-пустулезная форма с наличием отдельных узловато-кистозных высыпаний)	12
ОТУ Б, баллы (M ± m; min—max)	31,6 ± 2,7 (13—39)
Индекс CADI Б, баллы (M ± m; min—max)	7,4 ± 2,6 (3—15)
<i>Группа В.</i> Акне конглобатные (распространенные узловато-кистозные высыпания)	9
ОТУ В, баллы (M ± m; min—max)	45,3 ± 5,2 (33—74)
Индекс CADI В, баллы (M ± m; min—max)	11,7 ± 2,3 (7—15)

Пациенты группы А (n = 11), страдающие вульгарными акне средней тяжести с преобладанием воспалительных папул и пустул на коже лица, шеи, верхней части груди, получали терапию препаратом «Акнекутан» в стартовой дозе 0,2–0,25 мг/кг в сут. Больным с тяжелой формой вульгарных акне (группа Б), при наличии распространенных, крупных папуло-пустулезных высыпаний на лице, груди, спине и присутствием отдельных узловато-кистозных высыпаний, препарат «Акнекутан» назначался в дозе 0,6–0,8 мг/кг/сут. Пациенты с конглобатными акне (группа В) получали «Акнекутан» в стартовой дозе 0,8–1,2 мг/кг/сут. Прием начальной стартовой дозы был рекомендован в течение 8–12 нед, затем при достижении регресса ОТУ на 75 % от исходного, суточная доза препарата «Акнекутан» снижалась на 10–20 % каждые 4 нед. Длитель-

ность проведения терапии определялась степенью регресса клинических проявлений акне и лечение завершалось при фиксации 90 % снижения индекса ОТУ от исходного до начала терапии (ОТУ 90), что соответствовало полной клинической ремиссии кожного процесса.

Результаты

В группе пациентов с вульгарными акне средней тяжести с преобладанием воспалительных папул и пустул на коже лица, шее, верхней части груди (группа А) терапия была завершена у всех больных. Среднегрупповой показатель ОТУ А за период лечения снизился с $(25,1 \pm 1,6)$ до $(1,5 \pm 0,7)$ балла.

Длительность лечения у 3 (27 %) пациентов составила 12 нед, у 6 (55 %) больных — 16 нед и у 2 (18 %) пациентов — 18 нед (рис. 1).

Клинические наблюдения показали, что у 4 из 11 (36,4 %) пациентов в течение 3–4 нед лечения фиксировалось обострение кожного процесса с незначительным увеличением количества мелких пустул, появлением легкой гиперемии кожи лица, что отражалось в повышении ОТУ на 1,0–1,5 балла на 4-й неделе лечения. В дальнейшем — процесс у всех пациентов регрессировал и лечение было завершено у 2 больных после 12 нед и у 2 пациентов — через 16 нед.

В целом переносимость препарата «Акнекутан» была удовлетворительной у всех пациентов данной группы: отмечалось снижение жирности кожи, тогда как сухость кожи и слизистых не была зарегистрирована; лишь у 3 (27,3 %) больных наблюдались симптомы хейлита минимальной выраженности. Отклонений от нормативных в показателях гемограммы и биохимической гепатограммы не было.

Учитывая, что стартовая доза «Акнекутана» у пациентов группы А была в пределах 0,2–0,25 мг/кг/сут, а длительность лечения не превышала 18 нед, кумулятивная курсовая доза препарата составляла не более 40 мг/кг.

На рис. 2 представлены результаты лечения пациентки с вульгарными акне средней степени тяжести.

Пациенты группы Б страдали вульгарными акне тяжелой степени, где в клинической картине преобладали множественные папуло-пустулезные высыпания на коже лица, груди и спины, имелись отдельные узловато-кистозные элементы. Терапия была завершена у всех больных. Среднегрупповой показатель ОТУ Б за период лечения снизился с $(31,5 \pm 2,0)$ до $(1,3 \pm 0,8)$ балла.

Длительность лечения у 4 (33 %) пациентов составила 16 нед, у 5 (42 %) больных — 20 нед и у 3 (25 %) пациентов — 24 нед (рис. 3).

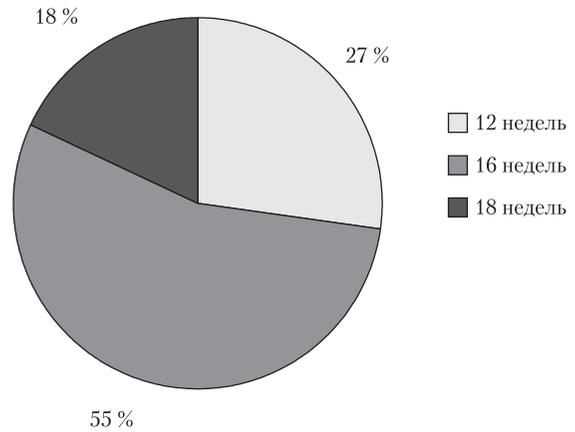


Рис. 1. Длительность курса терапии препаратом «Акнекутан» больных вульгарными акне средней тяжести (группа А)



Рис. 2. Высыпания на коже лица до начала терапии (А); после завершения 16-недельного курса лечения препаратом «Акнекутан» (кумулятивная доза 26 мг/кг) (Б)

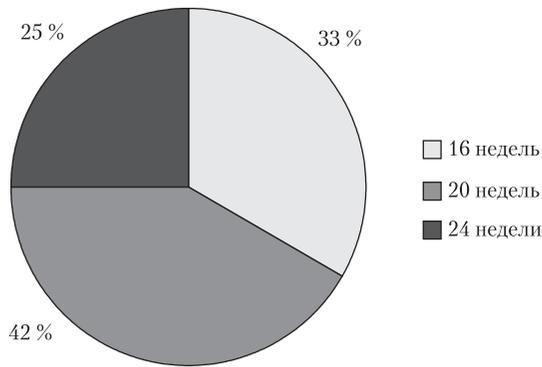


Рис. 3. Длительность курса терапии препаратом «Акнекутан» больных вульгарными акне тяжелой степени (группа Б)



Рис. 4. Высыпания на коже лица до начала терапии (А); после завершения 24-недельного курса лечения препаратом «Акнекутан» (Б); кумулятивная доза 101 мг/кг

Клинические наблюдения показали, что только у 2 (16,7 %) больных пациентов в течение 3–4 нед лечения фиксировалось обострение кожного процесса с появлением свежих пустулезных высыпаний, на 1,5–2,5 балла возрастал показатель ОТУ на 4-й неделе лечения. В дальнейшем у этих больных кожный процесс регрессировал на 90 % от исходного (ОТУ 90) после 16 нед терапии. У 2 больных в процессе терапии дозами «Акнекутана» 32 и 48 мг/сут на 8–10-й неделе были отмечены единичные эпизоды носовых кровотечений, при уменьшении суточной дозы препарата на 8–16 мг/сут – данное побочное явление купировалось без дополнительных вмешательств. Сухость кожи, хейлит отмечены у всех пациентов, были умеренно выражены, корректировались специальными средствами для ухода и не требовали коррекции дозы.

Отклонений от нормативных в показателях гемограммы и биохимической гепатограммы не было.

Стартовая доза «Акнекутана» у пациентов группы Б была в пределах 0,6–0,8 мг/кг/сут и с учетом длительности лечения (до 16–24 нед) кумулятивная курсовая доза препарата составляла 80–115 мг/кг.

На рис. 4 представлены результаты лечения пациентки с вульгарными акне тяжелой степени.

Группу В составляли пациенты с конглобатными, распространенными узловато-кистозными высыпаниями, они страдали наиболее тяжелой формой заболевания и ранее без значительного эффекта многократно получали терапию системными антибиотиками, разнообразное наружное лечение. Терапия была завершена у всех 9 больных. Среднегрупповой показатель ОТУ В за период лечения снизился с $(45,3 \pm 5,2)$ до $(2,8 \pm 0,7)$ балла в сроки терапии 28 нед и до $(1,8 \pm 0,9)$ балла на 32-й неделе лечения.

Длительность лечения у 4 (45 %) пациентов составила 20 нед, у 2 (11 %) больных – 24 нед, у 2 – 28 нед и у 1 пациента терапия длилась 32 нед (рис. 5).

Учитывая тяжесть кожного процесса, стартовая доза «Акнекутана» у пациентов группы В была в пределах 0,8–1,2 мг/кг/сут, и с учетом длительности лечения (до 20–32 нед) кумулятивная курсовая доза препарата составляла 90–125 мг/кг.

Клинические наблюдения показали, что у 6 из 9 (66,7 %) больных группы В к 3–4-й неделе лечения фиксировалось обострение кожного процесса с появлением свежих пустулезных высыпаний, что приводило к увеличению показателя ОТУ на 3,0–7,0 баллов и сохранялось до 6–8 нед лечения. Однако в последующем в сроки

наблюдения 12 нед — выраженность кожного процесса у всех больных уменьшалась, а достижение ОТУ 90 фиксировалось у 3 пациентов в сроки 24 нед и у 3 больных в сроки 28 нед лечения. Индивидуальный анализ не выявил корреляции между степенью обострения акне на первых этапах лечения и стартовой дозой препарата. В целом у пациентов группы В отмечалась удовлетворительная переносимость «Акнекутана», побочные эффекты в виде сухости кожи и слизистых, хейлита наблюдались у всех больных, но только у 2 пациентов носили выраженный характер; у одной больной был зафиксирован ретиноидный дерматит, что однако не потребовало коррекции дозы препарата и было купировано средствами по уходу за кожей. У 2 пациентов, получавших «Акнекутан» в стартовой дозе 48 мг/сут, были отмечены носовые кровотечения в сроки 8 и 10 нед, в связи с чем доза препарата была уменьшена до 32 мг/сут, и дальнейшее лечение протекало без осложнений.

В процессе терапии больных группы В высокими дозами «Акнекутана» в показателях гемограммы патологических отклонений не было; в биохимической гепатограмме у 3 больных фиксировалось увеличение показателей трансаминаз на 25–30 % против нормативного, однако после планового снижения дозы препарата все показатели нормализовались.

На рис. 6 представлены результаты лечения пациента с конглобатными акне.

Степень влияния заболевания на качество жизни пациентов оценивалась в динамике лечения препаратом «Акнекутан» по специфическому опроснику CADI. Среднегрупповое значение индекса CADI у пациентов с папуло-пустулезными акне средней степени тяжести (CADI A) составляло $(4,6 \pm 0,9)$ балла из 15 максимально возможных, что свидетельствовало об умеренном влиянии болезни на качество жизни пациентов, тогда как у пациентов с тяжелыми вульгарными и конглобатными акне значение индекса CADI Б и CADI В достигали $(7,4 \pm 2,6)$ и $(11,7 \pm 2,3)$ балла соответственно и демонстрировали значимое снижение качества жизни у больных с тяжелыми формами заболевания.

Проведение курса лечения препаратом «Акнекутан» параллельно со снижением выраженности угревых высыпаний приводило к уменьшению индивидуальных показателей индекса CADI у всех пациентов с тяжелыми и конглобальными акне (рис. 7).

Интересным оказался факт, что позитивная динамика индекса CADI не была связана с его исходным значением до начала терапии. Так, пациенты 1 и 2 (см. рис. 7), до начала лечения

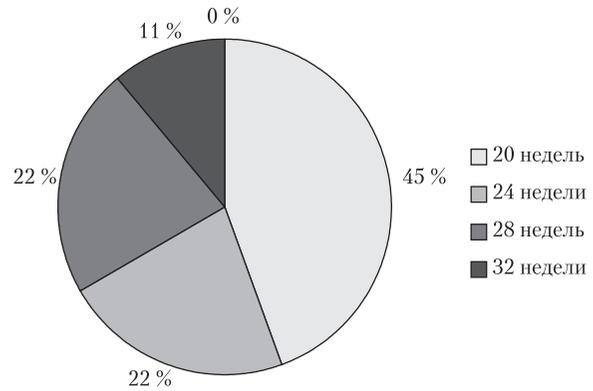


Рис. 5. Длительность курса терапии препаратом «Акнекутан» больных конглобатными акне (группа В)



Рис. 6. Высыпания на коже спины до начала терапии (А); после завершения 28-недельного курса лечения препаратом «Акнекутан» (Б); кумулятивная доза 122 мг/кг

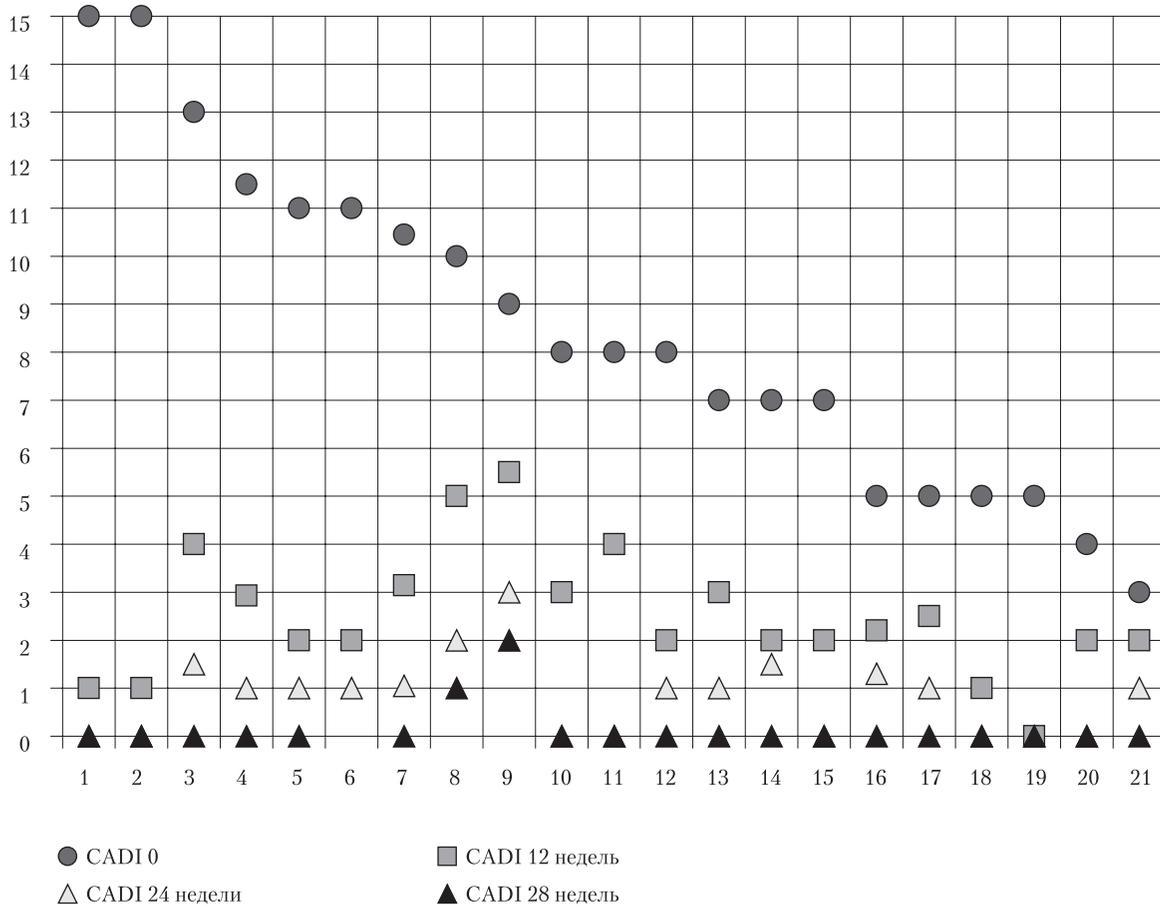


Рис. 7. Динамика снижения индекса CADI у больных тяжелыми вульгарными и конглобатными акне (n = 21)

отмечали максимальное возможное негативное влияние болезни на качество жизни, а уже к 12-й неделе лечения оно отсутствовало, тогда как пациенты 13 и 11 при более низких стартовых значениях индекса достигали минимального значения CADI только к 24 и 28-й неделе терапии.

Заключение

Обобщая проведенные клинические наблюдения, следует подчеркнуть, что у пациентов с вульгарными акне средней тяжести (преобладание воспалительных папул и пустул на коже лица, шеи, верхней части груди) полная клиническая ремиссия была достигнута в сроки 12–18 нед терапии препаратом «Акнекутан» при стартовой дозе 0,2–0,25 мг/кг/сут и средней кумулятивной дозе не более 40 мг/кг препарата. У больных вульгарными акне тяжелой степени, где в клинической картине преобладали множественные папуло-пустулезные высыпания на коже лица, груди и спины, имелись отдельные узловато-кистозные элементы, полная ремиссия кожного процесса наступала после 16–24 нед терапии препаратом «Акнекутан». Стартовая

доза в лечении таких пациентов была в пределах 0,6–0,8 мг/кг/сут, а кумулятивная курсовая доза препарата с учетом длительности лечения составляла 80–115 мг/кг. Пациенты с наиболее тяжелой формой заболевания — конглобатными, распространенными узловато-кистозными высыпаниями получали препарат в стартовой дозе 0,8–1,2 мг/кг/сут и достигали клинической ремиссии в сроки 20–32 нед при кумулятивной курсовой дозе «Акнекутана» 90–125 мг/кг.

Клинические наблюдения показали, что у части больных формируется обострение процесса в первые месяцы лечения «Акнекутаном», при этом корреляции между степенью обострения акне на первых этапах лечения и стартовой дозой препарата не выявлено, а наличие обострения не влияет на общую результативность и сроки достижения клинической ремиссии.

Нежелательные явления, такие как сухость кожи и слизистых, хейлит и ретиноидный дерматит наблюдались у большинства пациентов, получавших «Акнекутан» в стартовой дозе 0,6–0,8 и 1,2 мг/кг/сут, были предсказуемы, не требовали коррекции дозы препарата и успешно

нивелировались средствами по уходу за кожей. У 2 пациентов, получавших «Акнекутан» в стартовой дозе 48 мг/сут, были отмечены носовые кровотечения в сроки терапии 8 и 10 нед, в связи с чем доза препарата была уменьшена до 32 мг/сут и дальнейшее лечение протекало без осложнений.

Значимых патологических отклонений в показателях гемограммы и биохимической гепатограммы в процессе длительной терапии больных различными дозами «Акнекутана» не фиксировалось,

за исключением увеличения показателей трансаминаз на 25–30 % против нормативного у пациентов, принимавших препарат в дозе 48 мг/сут, однако после планового снижения дозы препарата все показатели нормализовались.

Таким образом, проведенное клинико-лабораторное мониторирование пациентов со средне-тяжелыми и тяжелыми вульгарными, а также с конглобатными акне в процессе терапии препаратом «Акнекутан» показало его высокую эффективность и безопасность.

Список литературы

1. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые М: Медкнига, Н. Новгород: НГМА, 2003.— 160 с.
2. Самгин М.А., Монахов С.А. Современный взгляд на терапию акне // Рос. журн. кожных и венер. болезней.— 2003.— № 5.— С. 59–65.
3. Ghodsi S.Z., Orawa H., Zouboulis C.C. Severity, and Severity Risk Factors of Acne in High School Pupils: A Community-Based Study // Journal of Investigative Dermatology.— 2009.— Vol. 129 (9).— P. 2136–2141.
4. Dreno B. Assessing quality of life on patients with acne vulgaris: implications for treatment // Am. J. Clin. Dermatol.— 2006.— Vol. 7, N 2.— P. 99–106.
5. Del Rosso J.Q. et al. Current Approach to Acne Management: A Community-Based Analysis // Cutis.— 2009.— Vol. 83 (6).— P. 5–12.
6. Раева Т.В. Психические расстройства в дерматологической практике [Текст]: автореф. дис. ...д-ра мед. н.— Томск.— 2006.— 48 с.
7. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Кохан М.М. Опыт создания персонализированной системы учета медицинских услуг дерматовенерологического профиля // Дерматология в период реформирования здравоохранения и реализации национальных проектов: сб. материалов конференции.— Екатеринбург, 2007.— С. 9–11.
8. Горячкина М.В. Роль психоэмоциональных факторов в развитии акне // Consilium medicum.— 2008.— № 2.— С. 8–12.
9. Chia C.Y. et al. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study // Arch. Dermatol.— 2005.— Vol. 141, N 5.— P. 557–560.
10. Thiboutot D.M., Gollnick H. et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group // JAAD.— 2009.— Vol. 60, N 5.— P. 49.
11. Thielitz A., Gollnick H. Overview of New Therapeutic Developments for Acne // Expert. Rev. Dermatol.— 2009.— Vol. 4, N 1.— P. 55–65.
12. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Шабардина О.В. Терапия больных акне с различной тяжестью течения заболевания // Современные проблемы дерматовенерол., иммунол. и врачебной косметол.— 2009.— № 4.— С. 28–32.
13. Шабардина О.В., Кохан М.М. Фармакоэкономический анализ различных методов терапии тяжелых форм акне // Современные проблемы дерматовенерол., иммунол. и врачебной косметол.— 2010.— № 1.— С. 60–66.
14. Волкова Е.Н., Есимбаева М.Л., Ландышева К.А. и др. Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения // Клиническая дерматол. и венерол.— 2011.— № 1.— С. 59–63.
15. Самцов А.В., Стаценко А.В., Волкова С.В. и др. Вопросы эффективности и безопасности применения акнекутана в терапии акне // Вестник дерматол. и венерол.— 2011.— № 2.— С. 58–62.
16. Lidén S., Göransson K., Odsell L. Clinical evaluation in acne // Acta Derm. Venereol. (Suppl. Stockh).— 1980.— Vol. 89, P. 47–52.
17. Motley R.J. Practical use of a disability index in the routine management of acne // Clin. Exp. Dermatol.— 1992.— Vol. 17.— P. 1–3.

М.В. Кунгуров, М.М. Кохан, О.В. Шабардіна

ФДБУ «Уральський науково-дослідний інститут дерматовенерології і імунпатології»
Мінздравсоцрозвитку Росії, Екатеринбург

Досвід терапії хворих на середньотяжкі й тяжкі акне препаратом «Акнекутан»

Представлено результати терапії 32 хворих із середньотяжкою та тяжкою формами вульгарних акне і пацієнтів із конглобатними акне препаратом системного ізотретиноїну «Акнекутаном». Встановлено високу ефективність лікування з досягненням повної клінічної ремісії у всіх хворих, повним відновленням показників якості життя. Показано відсутність серйозних небажаних ефектів та ускладнень під час проведення лікування.

Ключові слова: акне, терапія, системний ізотретиноїн, ефективність, безпека.

N.V. Kungurov, M.M. Kokhan, O.V. Shabardina

FGU «Ural Institute of Dermatovenereology and Immunopathology»

Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Yekaterinburg

Experience of treating medium and severe acne with the use of «Acnecutane»

The results of treatment of 32 patients with medium and severe forms of Acne vulgaris and Acne conglobata using systemic isotretinoin «Acnecutane» are presented. It has been established that the therapy is highly effective and leads to complete clinical remission in all patients and overall recovery of quality of life. It was revealed that serious unwanted effects and complications in the course of treatment are absent.

Key words: acne, therapy, systemic isotretinoin, efficacy, safety. □

Дані про авторів:

Кунгуров Микола Васильович, д. мед. н., проф., директор ФДБУ «УрНДІДВіІ Міністерства охорони здоров'я та соціального розвитку Росії»

Кохан Муза Михайлівна, д. мед. н., проф. ФДБУ «УрНДІДВіІ Міністерства охорони здоров'я та соціального розвитку Росії»

Шабардіна Ольга Володимирівна, к. мед. н., наук. співр. наукового клінічного відділу ФДБУ «УрНДІДВіІ Міністерства охорони здоров'я та соціального розвитку Росії»

620076, Росія, м. Єкатеринбург, вул. Щербакова, 8

Актуальні проблеми діагностики та лікування хламідійної інфекції очима фахівців Міжнародного союзу боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом

У доповіді на Дні Міжнародного союзу боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом (IUSTI), який відбувся в Україні у червні 2013 року, доктор **Ангеліка Старі** (Angelika Stary) з Амбулаторного центру інфекційних дерматовенерологічних хвороб (Відень, Австрія) зупинилася на низці проблемних питань з практики дерматовенерологів. Перше з них: чи є виявлення поліморфноядерних нейтрофілів (PMNL) достовірним маркером запалення сечівника? За результатами наведених власних досліджень, при гонококовій інфекції (19 обстежених) у 100 % випадків зафіксовано понад 10 PMNL; при хламідійній інфекції (52 обстежених) у 52 % — понад 10, у 33 % — менше ніж 10, у 15 % пацієнтів PMNL не виявлено. В дослідженні Geisler та співавт. (2005) PMNL не виявлено у 12 % осіб з хламідійною інфекцією та у 5 % — з гонококовою інфекцією.

Таким чином, виявлення PMNL свідчить про об'єктивні ознаки запалення і є частиною діагностики негонококових уретритів. Водночас цей метод не можна вважати надійним для скринінгу на хламідійний уретрит та виключення уретрального патогену.

Наступне питання доповіді доктора А. Старі — хламідійна інфекція у вагітних. Під час скринінгу в 3 із 308 вагітних виявлено хламідії. Скринінг у новонароджених показав, що кон'юнктивіт зустрічається у 2–6 % загальної популяції та у 20–60 % народжених від матерів із хламідійною інфекцією. У 30–70 % випадків кон'юнктивіт новонароджених спричинюють *Chlamydia trachomatis*.

Лікування хламідійної інфекції у вагітних є однією з гострих проблем сучасної венерології. В Австрії рекомендовано такі схеми: або азитроміцин 1 г одноразово, або джозаміцин по 750 мг 2 рази на добу 7 днів, або еритроміцин по 500 мг 4 рази на добу 7 днів, або (в разі алергії до макролітів) амоксицилін по 500 мг 3 рази на добу 14 днів. J. Söltz-Szöts та співавт. ще у 1989 році

після лікування двох груп вагітних (група А: 170 пацієнтів — 2 · 500 мг щодня протягом 12 днів; група В: 120 пацієнтів — 3 · 500 мг на добу 8 днів) виявили хламідію у 13,6 % жінок тільки групи А, а тому зробили висновок, що вагітних із хламідійною інфекцією ефективніше лікувати високими дозами джозаміцину протягом короткого періоду.

Джозаміцин є безпечним і ефективним та може бути препаратом першого вибору при хламідіозі у вагітних.

На продовження теми доповідка зауважила, що джозаміцин ефективний також при *Mycoplasma hominis* і *Ureaplasma urealyticum* під час вагітності. Мікоплазми виявлено в 66,7 % жінок зі спонтанним абортom та в 40,7 % матерів, у яких народилися діти з низькою масою тіла. Уреаплазму знайдено в 38,6 % вагітних (M.R. Baugatar та співавт., 2010).

У дослідженні сприйнятливості *Mycoplasma hominis* і *Ureaplasma urealyticum* до антибіотиків у вагітних у Південній Кореї (Е. Koh та співавт., 2009) найвищий показник виявлено до джозаміцину (99,0 %), для азитроміцину — 75,2 %, а для еритроміцину — 82,9 %.

У своїй доповіді професор **Михайло Гомберг**, завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб Московського державного медико-стоматологічного університету та президент Гільдії фахівців з інфекцій, що передаються статевим шляхом, «ЮСТИ РУ», зупинився на питанні дотримання стандартів «Європейського посібника із ведення хворих з інфекціями, викликаними *Chlamydia trachomatis*». Професор М. Гомберг нагадав, що проблему хламідійної інфекції слід розглядати в контексті комбінації з іншими захворюваннями, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ). Хламідійна інфекція підвищує ризик зараження ВІЛ та іншими ЗПСШ, а також ризик передачі їх оточенню, тому цих пацієнтів потрібно обстежувати як мінімум на гепатит В, гонорею, сифіліс та ВІЛ-інфекцію. *Mycoplasma*

genitalium передається статевим шляхом і за клінічними виявами схожа з тими, які викликає *C. trachomatis*. Хворим на хламідіоз варто запропонувати обстежитися також на *M. genitalium*. Це особливо важливо у випадках персистентного та рецидивного перебігу захворювання.

Професор М. Гомберг також навів дані щодо асоціації *M. genitalium* із цервіцитами та/або уретритами. Так, за J. Peppin (STI, 2005), *M. genitalium* асоціювалися із клінічними ознаками цервіциту ($p < 0,05$) (виділення із цервікального каналу, гній на тампоні для забору матеріалу, кровоточивість після взяття матеріалу, болісність під час бімануального дослідження, набряклість/еритема). L. Falk (2005) і C. Anagrius (2005) також виявили асоціацію *M. genitalium* із цервіцитом ($p < 0,02$). За даними I. Casin (STD, 2005), частота виявлення *M. genitalium* при виділеннях з піхви становить 38 % (*C. trachomatis* – 8 %).

Існує зв'язок між негонококовими уретритами у чоловіків та запальними захворюваннями сечостатевих органів у жінок. Вважається, що *N. gonorrhoeae* та етіологічні агенти негонококових уретритів (*C. trachomatis* і *M. genitalium*) здатні викликати запальні захворювання верхніх відділів статевих шляхів у жінок, особливо запалення органів малого

таза (J.S. Jensen, 2004; I. Simms та співавт., 2003; J. Ross, 2003; J.D.C. Ross, J.S. Jensen, 2006).

Для діагностування інфекції, викликаной *M. genitalium*, доцільно використовувати лише методи ампліфікації нуклеїнових кислот, зокрема полімеразну ланцюгову реакцію, Strand Displacement Amplification (SDA), методи ампліфікації рибонуклеїнової кислоти (ТМА, NASBA). Для цих методів характерна низка переваг: висока чутливість і специфічність, автоматизація і стандартизація, об'єктивна інтерпретація результатів, висока пропускна здатність, можливість діагностувати одночасно інші інфекції (гонококову та хламідійну), використання для тестування цервікальних зразків, узятих для цитологічного скринінгу, можливість використовувати проби, отримані неінвазивним способом (сеча, еякулят, вагінальні виділення), внутрішній контроль ампліфікації.

При *M. genitalium* найбільш ефективним є джозаміцин у дозуванні 500 мг 3 рази на добу 10 днів. Оцінка мікробіологічної ефективності методами полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі, NASBA в першій, третій та восьмий дні терапії показала елімінацію збудника у 95 % випадків (О.А. Бурцев та співавт., 2008).

Інформацію надано компанією Astellas Pharma Europe B.V.

За матеріалами зарубіжних наукових видань

Нові перспективи вилікування ВІЛ-інфекції

Кількість пацієнтів, вилікуваних від ВІЛ-інфекції, зростає до чотирьох. До недавнього часу було відомо лише два таких випадки.

У 2006 році під час лікування від ВІЛ Тімоті Рею Брауну (відомому нині як «берлінський пацієнт») було вставлено діагноз лейкемії. Після лікування за допомогою стовбурових клітин людини, яка народилася з генетичною мутацією, що формує імунітет до ВІЛ-інфекції, Тімоті Браун зміг припинити лікування, оскільки захворювання зникло.

Доцент Дебора Персо (Deborah Persaud) з Університету Джона Хопкінса (США) 3 березня 2013 року на конференції з ретровірусних та опортуністичних інфекцій в Атланті (штат Джорджія) представила перший задокументований випадок вилікування дитини від ВІЛ-інфекції і другий випадок вилікування від ВІЛ узагалі. Доктор Персо описала випадок дворічної дитини зі штату Міссісіпі, якій при народженні встановили діагноз ВІЛ-інфекції і одразу ж призначили антиретровірусну терапію. У 18 місяців батьки припинили давати дитині антиретровірусні препарати і забрали з-під спостереження. Під час наступного обстеження у 23 місяці, незважаючи на п'ятимісячну перерву в лікуванні, у дитини не виявлено вірусного навантаження. Високочутливі тести підтвердили відсутність ВІЛ-інфекції. Всебічні випробування спростували сумніви, що мати і дитина були ВІЛ-позитивними, коли дитина народилася. Сьогодні найчутливіші з доступних засобів не виявляють у неї жодної ознаки ВІЛ-інфекції. Дослідники вважають, що випадок вилікування дитини зумовлений комбінацією впливу антиретровірусної терапії та особливостей функціонування імунної системи новонародженого, що спонукає до інтенсивного їх вивчення. Випадок у штаті Міссісіпі також підкреслює важливість виявлення ВІЛ-інфікованих вагітних та розширення доступу до лікування за схемами, щоб запобігти інфікуванню дитини від матері та одразу ж розпочинати антиретровірусну терапію немовлят, якщо вони народжені ВІЛ-позитивними.

На 7-й конференції Міжнародного товариства з дослідження ВІЛ, що відбулася 30 червня — 3 липня

2013 року в Куала-Лумпурі (Малайзія), Деніел Куріцкес (Daniel R. Kuritzkes) і його колеги з Бригамою та Жіночої лікарні (Brigham and Women's Hospital) в Бостоні (США) повідомили, що їм вдалося еліминувати вірус імунодефіциту з організму двох дорослих хворих за допомогою пересадки стовбурових клітин.

Одному з «бостонських пацієнтів» пересадження кісткового мозку робили три роки тому, іншому — п'ять років тому. Тепер вони уже не отримують антиретровірусних препаратів (один не вживає 15 тижнів, інший — 7 тижнів), і ознаки вірусної нуклеїнової кислоти в їх крові не з'явилися. Дослідники стверджують, що про повне одужання можна буде говорити щонайменше через рік, оскільки ВІЛ може перебувати в організмі латентно.

Стовбурові клітини пересаджували і «берлінському пацієнтові», проте в бостонському варіанті терапія мала одну суттєву відмінність. У Берліні хворому теж вводили стовбурові клітини крові, але вони несли мутантний білок CCR5, який потрібен ВІЛ для проникнення в клітину. Тобто у цих стовбурових клітин спеціально створювалася стійкість до вірусу. В Бостоні ж пересаджували звичайні стовбурові клітини без будь-яких антивірусних мутацій за правилами протиракової терапії, оскільки в пацієнтів, окрім СНІДу, діагностовано ще й лімфому. Тобто єдиним захистом від вірусу були звичайні антиретровірусні препарати.

Дослідники припустили, що причиною позбавлення від вірусу стало витіснення пересадженими клітинами власних клітин, уражених ВІЛ, і таким чином було знищено його потенційні резервуари.

Отримані в Бостоні результати можуть свідчити також про те, що антиретровірусна терапія може бути ефективною і без додаткової підтримки у вигляді генної терапії, адже пересаджені клітини в цьому випадку ніяких спеціальних мутацій не несли.

З іншого боку, пересадження стовбурових клітин не є найбезпечнішою процедурою, тому, оцінюючи можливість практичного використання її як засобу проти СНІДу, потрібно подбати про зменшення імунних ризиків, пов'язаних з трансплантацією кісткового мозку.

Список літератури

1. Перший задокументований випадок вилікування ВІЛ-інфекції у дитини // Володимир Королєнко. Персональна сторінка.— 2013.— Режим доступу: <http://estetmed.org/?p=605>.
2. First Documented Case of Child Cured of HIV (Editorial) // Science Daily.— 2013, March, 3.— Available from: <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/03/130303172640.htm>.
3. Heinrich T. In depth investigation of peripheral and gut HIV-1 reservoirs, HIV-specific cellular immunity, and host microchimerism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / T. Henrich, E. Hanhauser, M. Sirignano, B. Davis, T.-H. Lee, S. Keating, M. Busch, F. Marty, A. LaCasce, P. Armand, R. Soiffer, M. Altfeld, D. Kuritzkes // 7TH IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 30 June— 3 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia.— Available from: http://www.ias2013.org/webcontent/file/pag/Wednesday/Wednesday_Online.pdf.
4. Medew J. Hopes soar after US pair 'cured' of HIV // The Border Mail.— 2013, July 3.— Available from: <http://www.bordermail.com.au/story/1615171/hopes-soar-after-us-pair-cured-of-hiv/?cs=12>.

Дерматологія та венерологія: досвід країн світу

ДЕРМАТОЛОГІЯ У БРАЗИЛІЇ

Федеративна Республіка Бразилія — найбільша держава в Південній Америці. Площа — 8 514 877 км², кількість населення (станом на 2012 рік) — 193 946 886 осіб. Володіючи величезними земельними ресурсами та запасами корисних копалин, Бразилія має найсильнішу економіку в Латинській Америці та є одним із головних експортерів сільськогосподарської продукції у світі. Країна входить до так званої великої двадцятки економік світу.

Конституція країни, прийнята в 1988 році, гарантує бразильцям право на безоплатну медичну допомогу і визначає забезпечення цього права обов'язком держави («Здоров'я є правом і обов'язком держави»). Подібно до Сполучених Штатів Америки система охорони здоров'я Бразилії зберігає поєднання державних і приватних принципів медичного забезпечення, і деякі пацієнти купують медичну допомогу у вигляді приватних планів в охороні здоров'я. У Бразилії налічується приблизно 7 тис. дерматологів, що становить 1 лікар на 28 тис. населення (цей показник такий же у США).

Система охорони здоров'я

Громадську систему, відому в Бразилії як Єдина система здоров'я (порт. — Systema Unico de Saude, SUS), було організовано для забезпечення всіх рівнів медичної допомоги в медичних закладах різних типів — від первинної допомоги (переважно в місцевих підрозділах) до високоспеціалізованих медичних послуг (переважно в університетських клініках). Надання медичної допомоги регулюється Законом «Про Національну систему охорони здоров'я», прийнятим у 1990 році. Головними принципами SUS визначено «universalidade» (загальнодоступність, що ґрунтується на конституційному праві громадян на здоров'я) та «equidade» (справедливість, яка полягає в тому, що політика в галузі охорони здоров'я базується на перерозподілі ресурсів, відповідній тактиці у різних ситуаціях). Управління системою охорони здоров'я з 2003 року децент-

ралізоване. Кожен департамент охорони здоров'я штату чи муніципальної громади відповідає за нагляд за громадським здоров'ям.

Державна система надає пацієнтам медикаменти безоплатно. Урядові аптеки пропонують основні ліки для лікування таких поширених захворювань, як гіпертензія і цукровий діабет, а в окремих випадках і дорогі ліки, наприклад, біопрепарати, оральні ретиноїди, імунодепресанти.

Система залишається недосконалою, вона обтяжена величезними чергами і недостатністю ресурсів. Пацієнти можуть чекати обстеження у лікаря-фахівця місяцями або навіть роками залежно від виду допомоги. Ситуація ще гірша в бідніших регіонах країни, що спонукає мільйони пацієнтів звертатися по медичну допомогу у великі, розвиненіші міста, внаслідок чого тамтешні заклади охорони здоров'я ще більше перевантажуються. Іноді пацієнти пропускають заплановані візити до лікаря, тому що не в змозі оплатити проїзд до лікарні. Не можна очікувати від пацієнтів, яким ледь вистачає коштів на їжу і житло, зміни способу життя, що іноді є основоположним чинником успішного лікування дерматологічних захворювань.

Навіть із законодавчою гарантією охорони здоров'я для населення Бразилія ще не досягла загальної доступності. Так, у редакційній статті журналу «Lancet» (2011) «Бразилія: на шляху до стійкості та справедливості в охороні здоров'я» зазначено, що протягом 2008 року до лікаря звернулися лише 68 % населення Бразилії, що є низьким показником порівняно з такими країнами, як Німеччина, Франція і Канада. У 2008 році по медичну допомогу звернулися 76 % осіб з групи найвищих доходів порівняно з 59 % осіб з групи найнижчих доходів, що свідчить про значну нерівність доступу до медичної допомоги. Продовжуючи порівняння зі США, можна зазначити, що частка населення, яке зверталось в лікувальні заклади, зменшилася із 77 % у 2005 році до 68 % у 2008 році, що ідентично бразильському показникові.

Приватне страхування

Охорона здоров'я Бразилії є дворівневою. Це означає, що урядова система надає основні медичні послуги, переважно первинного рівня, а спеціалізована медична допомога доступна для тих, хто може придбати додаткові послуги чи отримати за власні кошти або через приватне страхування високу якість і швидкий доступ до медичної допомоги. Спеціалізованою допомогою часто є і медичні послуги дерматологічним та венерологічним хворим.

За даними уряду Бразилії, у 2012 році приватним медичним страхуванням охоплено понад 47 млн громадян, тобто майже 25 % населення.

Пацієнти, що мають приватне страхування, купують собі швидкий доступ до медичної допомоги, а також прямий доступ до спеціалістів (омінаючи лікарів первинної ланки). В державній системі пацієнти зазвичай лікуються лише в лікаря первинної ланки (загальної практики) або педіатра. У приватних закладах хворі звертаються до фахівців вторинного та третинного рівнів безпосередньо, без направлення. Водночас у приватному секторі охорони здоров'я чимало лікарських засобів надто дорогі та не покриваються страхуванням. Це дуже актуально і для бразильських дерматологів, які практикують надання пацієнтам зразків препаратів, щоб запобігти зайвим витратам, якщо в пацієнта виявиться непереносність до ліків.

Практика приватної страхової медицини в Бразилії має певні недоліки. За дуже високих щомісячних платежів приватним страховим компаніям робота медичних працівників цих компаній загалом не дуже добре оплачується. Також лікарі вказують на недостатній рівень контролю за процесом лікування, коли обирається не оптимальна за ефективністю тактика, а найвигідніша страховій компанії.

Дерматологічне товариство

Бразильське товариство дерматології (Sociedade Brasileira de Dermatologia, SBD) є єдиною організацією, яку Рада Федерації медицини і Бразильська медична асоціація офіційно визнають як представника дерматологів країни. Крім того, це друге за величиною національне дерматологічне об'єднання у світі, що має 6 тис. членів і представлене у 23 шта-

тах через свої регіональні підрозділи, а також у 67 університетських лікарнях через акредитовані офіси. Фах дерматолога здобувають після навчання в резидентурі та складання іспиту, який проводить SBD на основі угоди, підписаної з Медичною асоціацією Бразилії у 1960 році та чинної з 1967 року, коли було проведено перший такий іспит.

Особливості бразильської дерматології

Особливістю роботи бразильських дерматологів є частіша захворюваність населення на ряд тропічних дерматозів, що пов'язано із географічним розташуванням. У країні зустрічаються багато системних мікозів, таких як споротрихоз, хромобластомікоз, паракокцидіомікоз, хромомікоз, лобомікоз, а також лейшманіоз, лепра та деякі інші хвороби. Донедавна ендемічною для країни була так звана бразильська пухирчатка, яка тепер зустрічається також у Колумбії, Перу і навіть Тунісі. Можливо, ендемічний характер захворювання пояснюється специфічним генотипом населення. Вважають, що у таких хворих відсутній «захисний» Dqw2 ген, який є у здорових жителів регіону. Клінічно ендемічна пухирчатка має ознаки, характерні для листоподібної пухирчатки.

Бразильські дерматологи до теперішнього часу використовують давні й недорогі препарати, наприклад, йодид калію при споротрихозі частіше призначають, ніж сучасні системні антимиотики. Призначають також ліки так званого персоналізованого складу, ціни на приготування яких в аптеках зазвичай доступні.

Значну роль відведено фітотерапії. Наприклад, препарат «Вітикрмін» (Viticromin), розроблений на основі бразильських рослин, використовують для лікування вітиліго. Також дерматологи рекомендують хворим на псоріаз геліотерапію — терапія сонячним світлом.

Існує проблема виявлення поширених захворювань на дуже пізніх стадіях через відсутність профілактики та ранньої і адекватної допомоги. Так, у Бразилії базально-клітинна карцинома може призвести до смерті. Нерідко в пацієнтів виявляють рак шкіри, пов'язаний з надмірним перебуванням на сонці без захисту. Часто хворіють люди, зайняті в сільсько-му господарстві, яке є основою економіки країни.

Список літератури

1. Kleinert S. Brazil: towards sustainability and equity in health / Kleinert S., Horton R. // *Lancet*.— 2011.— Vol. 377, N 9779.— P. 1721–1722.
2. Nelson R. Dermatology in Brazil / Nelson R. // *Dermatology World*.— 2012, August 01.— Available from: <http://www.aad.org/dw/monthly/2012/august/dermatology-in-brazil#allpages>.

3. Harvard University David Rockefeller Center for Latin American Studies (Центр Девіда Рокфеллера з вивчення Латинської Америки, Гарвардський університет) <http://www.drclas.harvard.edu>.
4. Portal de Governo Brasileiro (Портал уряду Бразилії) <http://www.brasil.gov.br>.
5. Sociedade Brasileira de Dermatologia (Бразильське товариство дерматології) <http://www.sbd.org.br>.

Підготував В.В. Короленко
кандидат медичних наук

Аспірин знижує ризик меланоми жінок у менопаузі

http://www.cbsnews.com/8301-204_162-57573594/taking-aspirin-tied-to-protection-against-melanoma/

За даними дослідження, проведеного в Стенфордському університеті (Каліфорнія, США), у жінок у постменопаузі, що вживають аспірин, нижчий ризик розвитку меланоми. Що тривалішим був курс терапії, тим нижчим виявлявся ризик. Ацетаминофен та інші нестероїдні протизапальні засоби не мають такого ефекту. В дослідженні взяли участь 59 806 світлошкірих жінок віком 50–79 років. Вони відповідали на запитання, що стосуються вживання аспірину і нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) під час дослідження Women's Health Initiative з вивчення причин смертності, інвалідності та якості життя жінок у постменопаузі. Спочатку про регулярний прийом аспірину (двічі за останніх 2 тижні) повідомили 25 % жінок. З них 75 % вживали аспірин регулярно або використовували аспірин тривалої дії. 15 % респондентів застосовували інші НПЗЗ, 60 % респондентів вживали НПЗЗ або аспірин нерегулярно. Через три роки жінок опитали знову: 59 % опитаних, що застосовували аспірин, і 38 % жінок, які використовували НПЗЗ, продовжували терапію. За 12 років спостереження було зафіксовано 548 випадків меланоми: 289 – меланома *in situ*, 255 – інвазивна меланома, 4 випадки лишилися нез'ясованими. Ризик меланоми був на 21 % нижчим у тих жінок, що регулярно приймали аспірин, порівняно з тими, що не використовували препарат (відношення ризику 0,79). Тривалість терапії (менше ніж 1 рік, 1–4 роки, 5 і більше років) пов'язана зі зниженням

ризик меланоми на 11 % для кожної категорії. Крім того, ризик меланоми на 30 % менший у жінок, що вживали аспірин регулярно протягом 5 і більше років (відношення ризику 0,70). Захворюваність на меланому на 100 тис. осіб становила 69,8; 87,9 і 87,1 на рік серед жінок, що використовували аспірин, НПЗЗ, і тих, що не приймали аспірин, відповідно. В аналізі враховано наявність раку шкіри в анамнезі, інсоляцію, користування сонцезахисними засобами та інші чинники. Спочатку «найважливіші предиктори, супутні чинники і наявність меланоми в анамнезі не відрізнялися в різних групах». Попередні дослідження також виявили зв'язок прийому аспірину та інших НПЗЗ зі зниженням ризику розвитку раку шлунка, молочної залози і колоректального раку. Дані з приводу меланоми були суперечливими, можливо, це пов'язано з низькими дозами аспірину або його нерегулярним уживанням. Дослідники висувують дві версії: відсутність захисних властивостей інших НПЗЗ пов'язана або з нерегулярним уживанням препаратів, або з унікальними властивостями аспірину. Дані про те, що ризик меланоми знижується у випадках тривалого застосування аспірину, узгоджуються і з результатами інших досліджень. Наприклад, було доведено, що ризик колоректального раку зменшується після кількох років терапії аспірином. Протипухлинний і кардіопротективний ефекти аспірину становлять великий інтерес, але на іншій часті вагів – ризик шлунково-кишкових кровотеч на тлі його прийому.

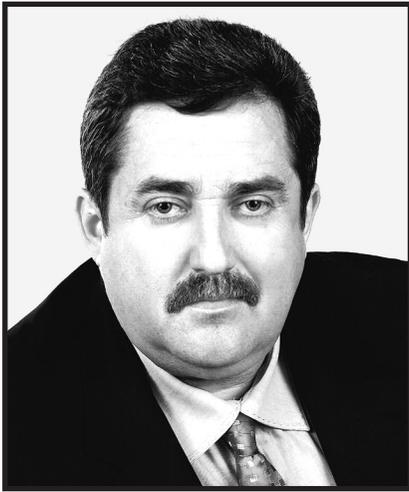
Гелевий манікюр може спричинити рак шкіри

<http://www.foxnews.com/health/2013/03/06/popular-gel-manicure-may-be-cancer-risk/print#ixzz2NFXm4yzb>

Гелевий манікюр набув значної популярності завдяки стійкості й тривалості, адже зберігається на нігтях удвічі довше, ніж звичайний лак. Його вартість у США становить 25–45 \$. Тим часом гелевий манікюр може стати причиною раку шкіри. Про це попереджають лікарі медичної школи Нью-Йорка. Небезпечним є УФ-опромінення, яке використовують для затвердіння гелю. Воно ушкоджує клітини шкіри так само, як випромінювання в солярії. Світлодіодні лампи, якими підсушують звичайний лак для нігтів, не несуть небезпеки, оскільки випромінюють ультрафіолет іншого спектра. В *JAMA Dermatology* за 2009 рік опубліковано два клінічних випадки. У жінок

середнього віку, що не мали онкологічних захворювань в анамнезі, на кистях, у ділянці УФ-опромінення, яке використовували для манікюру, виявлено рак шкіри. Лікарі рекомендують жінкам під час гелевого манікюру наносити на шкіру рук сонцезахисні засоби. Насторожує і те, що безпечна доза цього випромінювання невідома, оскільки лампи не мають регулювання. Окрім того, гель маскує стоншення і пошкодження нігтів. «Будь-який манікюр, залишений на нігті тривалий час, не є хорошою ідеєю. Оскільки неможливо контролювати, що відбувається з нігтем», – зауважує доктор Кріс Адігун з відділення дерматології медичної школи Нью-Йорка.

Підготувала К.В. Коляденко
кандидат медичних наук



Памяти ГЕННАДИЯ ПЕТРОВИЧА ЧИНОВА

С прискорбием извещаем, что 29 августа 2013 года на 53-м году жизни безвременно ушел из жизни заслуженный врач Украины, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского, главный дерматовенеролог АР Крым, главный врач Крымского республиканского учреждения «Клинический кожно-венерологический диспансер», член Президиума Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов, а также председатель отделения УАВДВК АР Крым **Геннадий Петрович Чинов**.

Геннадий Петрович прошел славный жизненный путь.

Он родился 1 ноября 1960 года в поселке городского типа Нижнегорский Автономной Республики Крым. В 1985 году окончил факультет лечебного дела Крымского ордена Трудового Красного знамени медицинского института. С 1985 по 1986 год проходил интернатуру по специальности «Дерматовенерология» на базе областного кожно-венерологического диспансера.

С 1986 по 1995 год работал в Феодосийском городском кожно-венерологическом диспансере, прошел путь от молодого специалиста-дерматовенеролога до главного врача высшей квалификационной категории. Внес огромный вклад в развитие этого заведения.

В 1997 году переведен на должность главного врача Крымского республиканского клинического кожно-венерологического диспансера. С 1998 года являлся главным внештатным дерматовенерологом Министерства здравоохранения АР Крым. Получил высшую квалификационную категорию по специальности «Организация и управление в здравоохранении».

В 2000 году присвоена научная степень кандидата медицинских наук по специальности

«дерматовенерология». В 2008 году удостоен научной степени доктора медицинских наук.

В 2005 году окончил Одесский региональный институт государственного управления Украинской академии государственного управления при Президенте Украины.

В своем активе имел более 100 публикаций в ведущих научных зарубежных и украинских журналах. Принимал активное участие в работе Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов, с 2001 года являлся председателем отделения УАВДВК АР Крым. В рамках работы ассоциации неоднократно принимал участие во всемирных и европейских конгрессах по дерматовенерологии.

Геннадий Петрович Чинов работал в медицине 28 лет. Главным направлением его деятельности было совершенствование лечебно-профилактической помощи по дерматовенерологии населению Крыма. Для реализации общегосударственных программ по профилактике заболеваний, передающихся половым путем, а также социальную, психологическую и трудовую реабилитацию болевших этими заболеваниями граждан разработал региональную программу комплексных мероприятий по предотвращению распространения инфекций, передающихся половым путем.

Под руководством Геннадия Петровича Чинова Крымское республиканское учреждение «Клинический кожно-венерологический диспансер» приобрело статус регионального организационно-методического центра, на базе которого приобретают практический опыт молодые специалисты и постоянно совершенствуют свои знания врачи-дерматовенерологи всех регионов Крыма. На базе диспансера регулярно организовываются круглые столы, в которых задействованы как специалисты АР Крым и Украины, так и зарубежные коллеги. Регулярно Геннадий

Петрович Чинов как главный специалист Министерства здравоохранения АР Крым в области дерматовенерологии координировал внедрение новых технологий в практику специалистов службы, в 2009 году была освоена методика дерматоскопии с целью ранней диагностики неопластических образований кожи, продолжалось усовершенствование единственной в Крыму методики лечения онихомикозов по немецкой технологии. Неоднократно сам Геннадий Петрович перенимал опыт у зарубежных коллег, посещал с целью обучения лучшие медицинские клиники Европы: Германии, Бельгии, Франции, Италии.

Геннадий Петрович Чинов являлся членом коллегии Министерства здравоохранения АР Крым. Был зачислен в кадровый резерв на должность министра здравоохранения АР Крым.

Принимал активное участие в политической жизни Крыма, направленной на повышение статуса медицины, реформирование системы здравоохранения. С марта 2010 года являлся советником Председателя Верховной Рады АР Крым. Как организатор постоянно совершенствовал методы своей работы, подходил индивидуально к решению различных вопросов.

Наиболее значимыми человеческими качествами Геннадий Петрович считал обязатель-

ность, чувство ответственности за свои слова и поступки, добросердечность, порядочность, коммуникабельность.

Личные и профессиональные заслуги Геннадия Петровича по праву были отмечены высокими государственными наградами, в том числе орденом «За Заслуги» III и II степени. Удостоен международной премии «За высокий профессионализм и активное участие в рыночных и социальных реформах в стране», лучшую организацию в здравоохранении «Лавры славы», а также премии Автономной Республики Крым за достижения в здравоохранении и медицине. Неоднократно был награжден грамотами Министерства здравоохранения АР Крым, Совета Министров АР Крым, Министерства здравоохранения Украины. В 2002 году указом Президента Украины Геннадию Петровичу Чинову присвоено почетное звание «Заслуженный врач Украины». Отмечен орденом преподобного Нестора Летописца Украинской Православной церкви, орденом преподобного Агапита Печерского Украинской Православной церкви, а также грамотами Православной церкви.

Глубоко скорбим в связи с безвременной кончиной Геннадия Петровича и выражаем искренние соболезнования семье и родственникам.

*Президиум Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов,
сотрудники КРУ «Клинический кожно-венерологический диспансер»
и кафедры дерматовенерологии КГМУ имени С.И. Георгиевского,
редакционная коллегия «Українського журналу дерматології,
венерології, косметології»*

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);

- **три резюме** (українською, російською та англійською мовами) з повним заголовком статті, прізвищами, іменами й по батькові. **Резюме до статті**, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше;

- пошту та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;

- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (поданий на наступній сторінці);

- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 12 пунктів, без табуляторів і переносів. Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм. У тексті та заголовках не має бути слів, набраних великими літерами.

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери. У разі потреби навести торгову назву — подавати її з великої літери та в лапках.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця

повинна мати заголовок і порядковий номер. Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ будують у форматах Excel або Graph і вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно, вручну малюнки подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно виврені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книги, місце видання, рік, кількість сторінок (наприклад: 6. Дегтярєва І.І. Панкреатит.— К.: Здоров'я, 1992.— 168 с.); для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю (наприклад: 8. Васильєва Н.В. Стан оксидантної та захисної глутатионової систем крові хворих в різні періоди мозкового інсульту // Буков. мед. вісник.— 1998.— Т. 2, № 2.— С. 80—84. Для іноземних видань: 7. Eastell R., Boyle L., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group // Quarterly J. Med.— 1998.— Vol. 91, N 2.— P. 71—92.).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а
E-mail: vitapol@i.com.ua

Шановні читачі!

Передплату на «Український журнал дерматології, венерології, косметології» можна здійснити в усіх поштових відділеннях України.

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС — 23965

ЛІЦЕНЗІЙНІ УМОВИ ВИКОРИСТАННЯ НАУКОВОЇ СТАТТІ В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ ДЕРМАТОЛОГІЇ, ВЕНЕРОЛОГІЇ, КОСМЕТОЛОГІЇ»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського журналу дерматології, венерології, косметології» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в «Українському журналі дерматології, венерології, косметології»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 5) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 6) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар

(МП наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)