

Журнал заснований у 1996 р.

Головний редактор

Г. І. Мавров

Редакційна колегія:

Г. М. Біляєв,
Г. М. Бондаренко (заст. головного редактора),
Л. А. Болотна,
В. М. Волкославська,
М. С. Гончаренко,
Е. М. Солошенко,
Т. Г. Євтушенко,
Л. І. Йосипенко (випускаючий редактор),
Я. Ф. Кутасевич,
І. О. Олійник,
Ю. В. Сметанін

Науковий редактор:

Г. К. Кондакова

Рекомендовано

Вченуою радою ДУ «Інститут дерматології
та венерології АМН України»
Протокол № 2 від 25.02.2011 р.

Атестовано

Затверджено постановою президії ВАК України
від 01.07.10 № 1-05/5

Засновник

ДУ «Інститут дерматології та венерології
АМН України»

Періодичність виходу

4 рази на рік

Видавець

ДУ «Інститут дерматології
та венерології АМН України»
61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9.
Тел.: (057) 706-32-00
факс: (057) 706-32-03.
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації
серія КВ № 3912 від 27.12.1999 р.

© «Дерматологія та венерологія»,
№ 3 (53), 2011 р.

Підписано до друку 20.02.2011 р.
Формат 60 x 84 1/8. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 12,5.
Наклад 300 пр.

Виготовлено з готових позитивів
у ТОВ «Оберіг», 61140, Харків-140,
пр. Гагаріна, 62, кв. 97.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 3045 від 07.12.2007 р.

Адреса редакції:

61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9.
E-mail: idvamnu@mail.ru
сайт: idvamnu.com.ua
Зробити позначку: для Маврова Г. І.
Факс: (057) 706-32-03,
тел.: (057) 706-32-00.

Цілковите або часткове розмножування
в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих
у цьому виданні, допускається лише
з письмового дозволу видавця

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів
несе рекламодавець

© ТОВ «Оберіг», 2011.

ЗМІСТ

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

<i>А.М. Біловол, С.Г. Ткаченко, В.Б. Кондрашова, А.А. Берегова</i>	ДЕВІАЦІЇ ЖИРОВОГО ОБМІНУ ПРИ ВУГРОВІЙ ХВОРОБІ	7
<i>В.І. Степаненко, І.С. Чекман, Б.Т. Глухенький, Р.Л. Степаненко, Т.С. Коновалова, О.Ю. Туркевич, П.П. Рижко</i>	НАНОМЕДИЦИНА: НОВІ НАПРЯМКИ ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ НАНОВІСМУТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПІЗНІХ ФОРМ СИФІЛІТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ	12

СЛІДАМИ НАШІХ ПУБЛІКАЦІЙ

<i>В.М. Волкославська</i>	ТРОХИ ПРО ШЛЯХ, ЩО ПРОЙШЛА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЧНА СЛУЖБА ЗА ОСТАННІ 20 РОКІВ НЕЗАЛЕЖНОСТІ, ТА ДЕЯКІ МІРКУВАННЯ ПРО МАЙБУТНЄ	23
<i>Я.Ф. Кутасевич</i>	РЕПЛІКА З ПРИВОДУ ПУБЛІКАЦІЇ В.Г. РАДІОНОВА «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЧЕСЬКАЯ СЛУЖБА СЬОГОДНІ. А ЗАВТРА?» У МАТЕРІАЛАХ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ І КОСМЕТОЛОГІВ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «НОВІ ІННОВАЦІЙНІ ПРОГРАМИ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ І КОСМЕТОЛОГІЇ» (04.04.11, М. ХАРКІВ)	25

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Е.Л. Баркалова</i>	АСИМПТОМНИЙ СИФІЛІТИЧНИЙ МЕНІНГІТ У СТРУКТУРІ СУЧASNOGO СИФІЛІСУ	27
<i>О.Є. Нагорний</i>	ПАТОМОРФОЗ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ПРИ ГЕНІТАЛЬНОМ ГЕРПЕСІ, ХЛАМІДІОЗІ Й ТРИХОМОНОЗІ	34
<i>В.В. Савенкова</i>	ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА ОБМЕЖЕНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ	44
<i>Е.М. Солошенко, Н.В. Жукова</i>	ІНТЕНСИВНІСТЬ АПОПТОЗУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНОВИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ПСОРІАЗ	52

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

<i>О.В. Єлісєєва, Я.Ф. Кутасевич, І.І. Соколова, Г.К. Кондакова</i>	ВПЛИВ ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ «ЛІЗОМУКОЇД» НА М'ЯКІ ТКАНИНИ ПОРОЖНИНИ РОТУ У ХВОРИХ НА ЧЕРВОНИЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ ПРИ СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ	56
<i>Л.В. Іващенко</i>	ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ З УРАХУВАННЯМ ЗМІШАНОГО ІНФІКУВАННЯ	61
<i>Г.І. Мавров, Г.М. Бондаренко, Л.В. Іващенко, І.М. Нікітенко, Ю.В. Щербакова</i>	УРОГЕНІТАЛЬНИЙ ТРИХОМОНОЗ: НОВІ МОЖЛИВОСТІ ТОПІЧНОЇ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ	69
<i>Г.І. Мавров, С.В. Унучко, Т.В. Губенко</i>	ЕФЕКТИВНІСТЬ ФАМЦІКЛОВІРУ ПРИ ОДНОДЕННІЙ МЕТОДИЦІ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ	78
<i>Ю.С. Овчаренко</i>	ДИФУЗНА АЛОПЕЦІЯ: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ	84

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В.В. Гончаренко, Г.К. Кондакова, С.К. Джораєва, В.В. Кутова, О.М. Білоконь, Т.В. Земляна
ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ РІЗНОВІДІВ РОДИНИ CHLAMYDIACEAE
ПРИ КУЛЬТИВУВАННІ У ЛІНІЯХ ПЕРЕЩЕПЛОВАНИХ КУЛЬТУР КЛІТИН..... 91

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Г.В. Бондар, І.Є. Седаков, І.В. Куценко, В.І. Сафанков
КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БАЗАЛЬНО-КЛІТИННОГО РАКУ ШКІРИ
В ДОНЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ 98

Новини медицини

З віком ми стаємо щасливішими

Серед усіх інших об'єктивних факторів саме вік найбільш позитивно впливає на почуття щастя – повідомляють вчені з Прінстоунського університету (штат Нью-Джерсі, США). В результаті опитування виявилось, що з віком у людини простежуються певні емоційні зміни: стресовий стан та відчуття злості починають зникати з 20 років, стурбованість досягає свого піку в середньому віці, але згодом знижується, а таке почуття як сум, залишається на тому самому рівні протягом усього життя. Команда дослідників виявила, що радість та задоволення від життя, хоча і поступово зменшується до 50 років, знову збільшується у період з 50 до 75 років.

За матеріалами Medix anti-aging, 2011

Увага!

Шановні читачі!

Наступні номери журналу розповсюджуватимуться лише за передплатою.

ПЕРЕДПЛАТИТИ ЖУРНАЛ

«Дерматологія та венерологія»

у 2011 році

ви можете:

► у будь-якому відділенні зв'язку
(передплатний індекс 33821);

► у видавництві за тел./факсом:
(057) 712-09-36

або надіславши замовлення за адресою:

**ТОВ «Оберіг»
61166, м. Харків, а/с 4254**

СОДЕРЖАНИЕ

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

<i>А.Н. Беловол, С.Г. Ткаченко, В.Б. Кондрашова, А.А. Береговая</i>	
ДЕВИАЦИИ ЖИРОВОГО ОБМЕНА ПРИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ	7
<i>В.И. Степаненко, И.С. Чекман, Б.Т. Глухенький, Р.Л. Степаненко,</i>	
<i>Т.С. Коновалова, А.Ю. Туркевич, П.П. Рыжко</i>	
НАНОМЕДИЦИНА: НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОВИСМУТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ	
ПОЗДНИХ ФОРМ СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ	12

ПО СЛЕДАМ НАШИХ ПУБЛИКАЦИЙ

<i>В.Н. Волкославская</i>	
НЕМНОГО О ПРОЙДЕННОМ ПУТИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБОЙ	
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 20 ЛЕТ НЕЗАВИСИМОСТИ И НЕКОТОРЫЕ СООБРАЖЕНИЯ О БУДУЩЕМ	23
<i>Я.Ф. Кутасевич</i>	
РЕПЛИКА ПО ПОВОДУ ПУБЛИКАЦИИ В.Г. РАДИОНОВА «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА СЕГОДНЯ. А ЗАВТРА?» В МАТЕРИАЛАХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «НОВЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ ПРОГРАММЫ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ» (04.04.11, Г. ХАРЬКОВ).	25

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Э.Л. Баркалова</i>	
АСИМПТОМНЫЙ СИФИЛИТИЧЕСКИЙ МЕНИНГИТ В СТРУКТУРЕ СОВРЕМЕННОГО СИФИЛИСА	27
<i>А.Е. Нагорный</i>	
ПАТОМОРФОЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ГЕРПЕСЕ, ХЛАМИДИОЗЕ И ТРИХОМОНОЗЕ	34
<i>В.В. Савенкова</i>	
ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	44
<i>Э.Н. Солошенко, Н.В. Жукова</i>	
ИНТЕНСИВНОСТЬ АПОПТОЗА И ИНТЕРЛЕЙИНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПСОРИАЗОМ	52

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>О.В. Елисеева, Я.Ф. Кутасевич, И.И. Соколова, А.К. Кондакова</i>	
ВЛИЯНИЕ ЗУБНОГО ЭЛИКСИРА «ЛИЗОМУКОИД» НА МЯГКИЕ ТКАНИ ПОЛОСТИ РТА БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ ПРИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ	56
<i>Л.В. Иващенко</i>	
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ С УЧЕТОМ СМЕШАННОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ	61
<i>Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, Л.В. Иващенко, И.Н. Никитенко, Ю.В. Щербакова</i>	
УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНОЗ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТОПИЧЕСКОЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ	69
<i>Г.И. Мавров, С.В. Унучко, Т.В. Губенко</i>	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАМЦИКЛОВИРА ПРИ ОДНОДНЕВНОЙ МЕТОДИКЕ ТЕРАПИИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	78
<i>Ю.С. Овчаренко</i>	
ДИФФУЗНАЯ АЛОПЕЦИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ	84

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.В. Гончаренко, А.К. Кондакова, С.К. Джораева, В.В. Кутовая, О.Н. Белоконь, Т.В. Земляная*
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАЗНЫХ ВИДОВ СЕМЕЙСТВА
CHLAMYDIACEAE ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ НА ПЕРЕВИВАЕМЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ 91

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Г.В. Бондарь, И.Е. Седаков, И.В. Куценко, В.И. Сафанков*
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ
В ДОНЕЦКОЙ ОБЛАСТИ 98

Новини медицини

Ученые рассекретили причину распространения рака

Исследователи из Института исследования рака выяснили, как раковые клетки способны выталкиваться из опухолей и распространяться по телу. Это позволит создать новые лекарства против рака, утверждает MedDaily.

Оказалось, что раковым клеткам помогает протеин JAK, который придает им силу, необходимую для передвижения по организму. В результате клетки сокращаются, словно мышцы, чтобы выйти за пределы опухоли и распространиться в теле. Это особенно опасно, когда рак переходит на стадию метастаза. Его становится очень трудно лечить, ведь вторичные опухоли бывают очень агрессивны. Согласно статистике, 90% смертей, связанных с раком, обусловлены метастазом.

JAK ранее уже связывали с лейкемией, и на данный момент существуют препараты, прицельно влияющие на этот белок. Возможно, они же позволят остановить распространение рака.

Источник: podrobnosti.ua

Внимание!

Уважаемые читатели!

Последующие номера журнала будут распространяться только по подписке.

ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ

«Дерматология и венерология»

в 2011 году

вы можете:

- в любом отделении связи
(подписной индекс 33821);
 - в издательстве по тел./факсу:
(057) 712-09-36
- или послав заказ по адресу:

ООО «Обериг»
61166, г. Харьков, а/я 4254

CONTENTS

RESEARCH VIEW

<i>A.M. Belovol, S.G. Tkachenko, V.B. Kondrashova, A.A. Beregovaya</i>	
DEVIATIONS OF LIPIDIC METABOLISM IN ACNE DISEASE	7
<i>V.I. Stepanenko, I.S. Chekman, B.T. Glushenkiy, R.L. Stepanenko, T.S. Konovalova, A.U. Tyrkevich, P.P. Rychko</i>	
NANOMEDICINE: NEW WAYS OF FUNDAMENTAL RESEARCH. NEW THERAPEUTICAL WAYS OF TREATMENT OF NANOBISMUTH IN COMPLEX TREATMENT OF LATE SYPHILITIC INFECTION	12

ПО СЛЕДАМ НАШИХ ПУБЛИКАЦИЙ

<i>V.N. Volkoslavskaya</i>	
IT IS LITTLE ABOUT THE PASSED WAY BY DERMATOVENEROLOGY FOR LAST YEARS OF INDEPENDENCE AND SOME REASONS ABOUT THE FUTURE	23
<i>Ya.F Kutasevich</i>	
REMARK OF V.G. RADIONOV'S PUBLICATION "DERMATOVENEROLOGICAL SERVICE TODAY. BUT TOMORROW?" IN MATERIALS OF SCIENTIFICALLY-PRACTICAL DERMATOVENEROLOGISTS AND COSMETICIANS CONFERENCE WITH INTERNATIONAL INVOLVEMENT "NEW INNOVATION PROGRAMS IN DERMATOVENEROLOGY AND COSMETOLOGY" (14.04.11, KHARKIV)	25

ORIGINAL RESEARCHES

<i>E.L. Barkalova</i>	
ASYMPTOMATIC SYPHILITIC MENINGITIS IN THE STRUCTURE OF MODERN SYPHILIS.....	27
<i>A.E. Nagornyy</i>	
PATHOMORPHOSIS OF CLINICAL MANIFESTATIONS AT GENITAL HERPES, CHLAMYDIA TRACHOMATIS, AND TRICHOMONAS VAGINALIS INFECTIONS	34
<i>V.V. Savenkova</i>	
CHARACTERISTICS OF IMMUNOLOGICAL CHANGES OF PATIENTS WITH LIMITED SCLERODERMA DEPENDING ON THE STAGE OF DISEASE	44
<i>E.M. Soloshenko, N.V. Zhukova</i>	
APOPTOSIS INTENSITY AND INTERLEUKIN STATUS IN PATIENTS WITH SPREAD PSORIASIS	52

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>O.V. Yeliseyeva, Y. F. Kutasevich, I.I. Sokolova, A.K. Kondakova</i>	
THE INFLUENCE OF THE DENTIFRICE WATER 'LIZOMUKOID' ON SOFT TISSUES OF THE ORAL CAVITY OF PATIENTS WITH ORAL LICHEN PLANUS TOGETHER WITH DENTAL PATHOLOGY	56
<i>L.V. Ivashchenko</i>	
ETIOPATHOGENETIC THERAPY CHLAMYDIOSIS INFECTION IN VIEW OF MIXED INFECTION	61
<i>G.I. Mavrov, G.M. Bondarenko, L.V. Ivashchenko, I.N. Nikitenko, J.V. Sherbakova</i>	
UROGENITAL TRICHOMONIASIS: NEW OPPORTUNITIES OF TOPICAL IMMUNOMODULATING THERAPY	69
<i>G.I. Mavrov, S.V. Unuchko, T. V. Gubenko</i>	
EFFICIENCY OF FAMCYCLOVIR SINGLE-DAY TREATMENT OF THE HERPESVIRUS INFECTION	78
<i>Yu.S. Ovcharenko</i>	
TELOGEN EFFLUVİUM: DIAGNOSTICS AND MEDICAL TREATMENT	84

EXPERIMENTAL RESEARCHES

<i>V.V. Goncharenko, A.K. Kondakova, S.K. Dzhoraeva, V.V. Kutova, O.M. Bilokon, T.V. Zemlyana</i>	
METABOLISM ACTIVITY STUDY OF DIFFERENT SPECIES OF FAMILY CHLAMYDIACEAE WITH CULTIVATION ON INTERWAVING CELL LINE	91

EPIDEMIOLOGICAL RESEARCHES

<i>G.V. Bondar, I.E. Sedakov, I.V. Kutsenko, V.I. Safankov</i>	
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES BASAL CELL SKIN CANCER IN DONETSK REGION	98

ДЕВИАЦИИ ЖИРОВОГО ОБМЕНА ПРИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

А.Н. Беловол, С.Г. Ткаченко, В.Б. Кондрашова, А.А. Береговая

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Статья представляет собой обзор современной научно-медицинской литературы по вопросам изучения маркеров локального и общего жирового обмена у больных угревой болезнью.

Ключевые слова: угревая болезнь, нарушения локального и системного липидного обмена.

ВСТУПЛЕНИЕ

Акне являются типичным примером локальной патологии сальных желез с четкой зональной ассоциацией. До сих пор неизвестно, почему юношеские угри располагаются именно в области лица, спины и груди. Высокая активность 5 α -редуктазы 1 типа в участках классической локализации акне могла бы объяснить этот феномен. Однако, этот энзим проявляет высокую активность и в пилосебацеарных комплексах андроген-зависимых зон волосистой части головы [19]. Тем не менее, мы наблюдаем развитие совершенно иной клинической картины в этой области при одинаковых патогенетических факторах: жирная себорея, андрогенетическая алопеция и отсутствие высыпаний, свойственных угревой болезни.

Среди причин развития акне обычно отмечаются гормональные дисбалансы, генетическая особенность сально-волосяного аппарата (включая активность 5 α -редуктазы, количество нейромедиаторных нервных окончаний и рецепторов дигидротестостерона на поверхности сальной железы), иммунологические нарушения и воспалительный потенциал кожи, дисбиоз кожи и колонизация *Propionibacterium acnes*, нарушения барьерных свойств эпидермиса [16]. Однако, каким бы ни был ведущий механизм развития угревой болезни у разных пациентов, изменения в сальной железе у всех однотипные: гиперсеборея, фолликулярный и ретенционный гиперкератоз, воспаление. Таким образом, именно сальная железа и себум, вырабатываемый ею, являются неизменным этипатогенетическим и клиническим фактором при этом заболевании. Если количественные изменения себума у больных угревой болезнью ни у кого не вызывают сомнения [9], то результаты изучения качественных нарушений локального и системного липидного обмена пока не нашли практического применения в алгоритмах лечения этого дерматоза.

В последнее время понимание роли сальных желез в функционировании кожи и организма человека принципиально изменилось. Из придатка кожи, продуцирующего кожное сало, сальная железа превратилась в «мозг кожи», ей приписывают роль главной эндокринной железы кожи. В ее функции входит продукция *foetal vernix caseosa*, влияние на трехмерную организацию поверхностных липидов кожного барьера, на фолликулярную дифференцировку, сохранение эпидермального барьера, обеспечение терморегуляции и отталкивающих свойств кожи. Сальные железы способствуют транспорту жирорастворимых антиоксидантов через кожную поверхность и внутрь кожи, обеспечивают натуральную фотопroteкцию, про- и антивоспалительные свойства кожи, ее природную антимикробную активность. Именно сальные железы в основном ответственны за эндокринную функцию кожи, гормонально индуцированное старение кожи, ее периферический стероидогенез, обеспечивают селективный контроль гормональной и ксенобиотической способности кожи, являются носителем индивидуального запаха. Интересно что себоциты, по крайней мере в исследованиях *in vitro*, проявляют свойства стволовых клеток, несмотря на их запрограммированную терминальную дифференцировку [21].

Именно себум был и продолжает быть причиной угревой болезни. Себоциты в сальных железах продуцируют свободные жирные кислоты и без интервенции *Propionibacterium acnes* [22]. Учитывая это, в сальных железах теоретически возможно развитие асептического воспаления. При гиперсеборее состав себума модифицируется, особенно снижается концентрация линолевой кислоты в результате разбавления [6]. Согласно современной концепции патогенеза акне, высокий уровень салоотделения является причиной низкого содержания линолевой кислоты в эфирах себума, что приводит к дефициту линолевой кислоты в

фолликулярном эпителии и гиперкератозу с образованием комедонов. Супрессия себопродукции повышает концентрацию линолевой кислоты в себуме и устраняет фолликулярный гиперкератоз [8].

Еще 15 лет назад стало понятно, что изменения состава себума могут вызывать структурные изменения эпидермального барьера, снижая толерантность, повышая трансэпидермальную потерю воды и реактивность кожи. В этом исследовании эфиры восков себума и эпидермальные ацилцерамиды были изолированы из поверхностных липидов кожи детей и подростков. Метиловые эфиры жирных кислот были приготовлены из этерифицированных жирных кислот и анализированы на соотношение метиллиноволеата, метилсебалеата и метилсапиената. У тех же субъектов определяли устойчивую секрецию эфиров воска, а также соотношение эфиров восков к сумме холестерол + эфиры холестерола. При повышении количества себума, количество метиллиноволеата в восковых эфирах было снижено, метилсебалеата повышенено. Оба эти показателя лучше коррелировали с соотношением эфиры восков/холестерол+ эфиры холестерола, чем с эфирами восков и именно это соотношение стало мерой себосекреции. В ацилцерамидах линолеат был замещен на сапиенат, основную жирную кислоту человеческого себума. Таким образом стало ясно, что жирнокислотный спектр себума может меняться с изменением активности сальных желез и жирные кислоты себума могут входить в эпидермис и внедряться в эпидермальные липиды [18]. Согласно этого исследования получается, что нарушение барьерных свойств кожи является скорее следствием, а не причиной акне, вторичным по отношению к нарушению себопродукции. В свою очередь, непосредственная дезорганизация эпидермального барьера себумом у пациентов с акне может приводить к развитию состояния гиперчувствительности, дисбиоза, усугублять течение заболевания и поддерживать воспаление. Именно этот факт положил начало новой философии косметического ухода за угревой кожей, согласно которой любое агрессивное воздействие (использование растворителей, ирритантов, механическое раздражение и др.) является провокаторами манифестации акне.

В этом плане интересно и более раннее исследование. Эпидермальные липиды поверхности человеческой кожи собирали этиловым спиртом и изучали тонкослойной хроматографией-фотоденситометрией. Были изолированы 6 фракций церамидов и детально изучен состав каждой. Наиболее необычные эпидермальные церамиды включали сфингозиды, содержащие амидные цепи

30 и 32 карбоновых ω -гидроксикислот и связанные со сложными эфирами не гидроксильные кислоты, 41% из которых содержали линолевую кислоту. Соотношение линолевой кислоты в аналогичных церамидах комедонов было 6%. Это говорит в поддержку гипотезы о дефиците линолевой кислоты как этиологическом факторе комедогенеза [20]. Все эти исследования объясняют акне результатом усиленного липогенеза в отдельных себоцитах без системного дефицита линолевой кислоты.

Однако, результаты более поздних наблюдений несколько не вписываются в концепцию о локальном нарушении себума при акне. Комедональные липиды и липиды поверхности кожи были выделены у 6 страдающих акне и у здоровых субъектов того же пола и возраста. 6 серий церамидов были обнаружены во всех образцах послойной хроматографией/фотоденситометрией. Ацилцерамиды (церамиды 1 типа) были изолированы послойной хроматографией и их эфирные цепи жирных кислот анализированы газожидкостной хроматографией. Комедональные ацилцерамиды содержали повышенное количество 16:0, 16:1 Δ 6, и 18:1 Δ 6+ Δ 8 и пониженное линолеата (18:2 Δ 9,12), по сравнению с церамидами поверхности кожи. В поверхностных липидах голеней ацилцерамиды пациентов с акне содержали меньше линолеата, чем ацилцерамиды здоровых субъектов. Свободные жирные кислоты комедонов также изолировались и их композиция была приблизительно такой же как и их эфиров. Результат подтверждает, что жирные кислоты себума входят в состав комедональных ацилцерамидов, вытесняя линолеат, и показывает, что этот процесс затрагивает ацилцерамиды поверхности эпидермиса в большей степени у пациентов с акне, чем у здоровых людей. Более того, исследование демонстрирует, что вытеснение линолеата у пациентов с акне возникает не только в андроген-зависимых зонах, а носит как раз системный характер и влияет на состоятельность структур эпидермального барьера всего кожного покрова [17].

На системный характер липидных нарушений при угревой болезни указывают и другие авторы. Украинские ученые выявили у 87,4 % больных признаки липидного дисбаланса в виде общей гиперлипидемии, гиперхолестеринемии и β -липопротеидемии [24]. Российские дерматовенерологи считают, что вульгарные угри возникают на фоне липидного дисбаланса, как местного (гиперфункция сальных желез), так и общего характера (тенденция к повышению сывороточного уровня холестерола и триглицеридов), причем липидные нарушения предшествуют другим обменным нарушениям и выявляются уже

на ранних стадиях болезни [23]. Вообще, предположение о липидном дисбалансе при акне высказывалось более 30 лет назад [11]. В исследовании говорилось, что у этих пациентов наблюдается дефицит эссенциальных жирных кислот, которые нормализуют гормональный дисбаланс при акне. Из богатых эссенциальными жирными кислотами продуктов указывалось подсолнечное масло и семена подсолнечника, льняное масло, соевые бобы.

Одна из ключевых работ, посвященных влиянию липидов на себорегуляцию была опубликована более 15 лет назад. Измеряли 5 α -редуктазную активность, энзимную конверсию тестостерона в дигидротестостерон и ингибиторование 5 α -редуктазы низкоконцентрированным $<10 \mu\text{M}$ содержанием полиненасыщенных жирных кислот. Ингибирующая активность полиненасыщенных жирных кислот на 5 α -редуктазу в убывающем порядке была следующей: γ -линоленовая>докозогексаеновая=октадекаеновая=арахидоновая= α -ліноленовая>линолевая>пальмитолеиновая>олеиновая>миристолеиновая кислота. Другие полиненасыщенные жирные кислоты, а именно ундециленовая, эруциновая, нервониковая кислоты были неактивны. Метиловые эфиры, алкогольные соединения этих полиненасыщенных жирных кислот, глицеролы, фосфолипиды, насыщенные жирные кислоты, ретиноиды и каротины были неактивны даже в количестве 0,2 mM. В 10% концентрации активное ингибирование демонстрировали только γ -линоленовая и α -линоленовая кислоты. В 40% концентрации 5 α -редуктазу ингибировали миристолеиновая на 25%, пальмитолеиновая на 16%, олеиновая на 16%, линолевая на 12%, α -линоленовая на 27%, γ -линоленовая на 83%, октадекаеновая на 40%, арахидоновая на 30%, докозогексаеновая на 27%. Некоторые простагландины (ПГ) в высоких концентрациях (0,2 mM) ингибировали 5 α -редуктазу. ПГ А1 на 39% ингибировал 5 α -редуктазу, ПГ А2 – на 68%, ПГ В1 – на 44%, ПГ В2 – на 44%, ПГ Д2 – на 46%, ПГ Е1 – на 39%, ПГ Е1 α – на 37%. Другие простагландины ингибирующую активность не проявляли. В концентрации 40% только ПГ А2 на 50% ингибировал 5 α -редуктазу. Фосфолипиды и фосфатидилхолин стимулировали 5 α -редуктазу. [13].

О возможной роли нарушения липидного метаболизма в патогенезе акне свидетельствуют и результаты исследования индекса массы тела у 3274 школьников 6-11 лет. Известно, что ожирение часто сочетается с периферической гиперандrogenией, что вызывает гиперсекрецию себума и развитие тяжелых акне. Авторами выявлено, что в этой возрастной группе девочки страдали угревыми высыпаниями чаще, чем мальчики (1/1,5),

комедоны встречались чаще (10,4%), чем воспалительные элементы (6,8%). Индекс массы тела детей без акне был ниже ($18,2 \pm 3,4$), чем у детей с акне ($19,5 \pm 3,7$). Школьники с индексом массы тела меньше 18,5 редко имели акне, а среди тех у кого индекс массы тела был больше 18,5–95% страдали акне [14]. Это оригинальное исследование недвусмысленно демонстрирует связь общего накопления липидов в организме и дебюта угревой болезни. Результаты, полученные учеными, позволяют задуматься о коморбидности ожирения и акне. Однако, следует заметить, что исследование проводилось в определенной этнической группе (Тайвань) и в ограниченном возрастном диапазоне (6-11 лет), что не позволяет экстраполировать результаты на патологию в целом. Полученные данные свидетельствуют о перспективности и важности подобных наблюдений, а подсчет индекса массы тела целесообразно ввести в алгоритм диагностических исследований у пациентов с акне .

В современных алгоритмах лечения акне не предусмотрено специфических методов коррекции нарушений липидного обмена [10; 5]. Тем не менее, имеется ряд экспериментальных наблюдений, которые представляют не только определенный интерес, но и нашли практическое применение в косметологической практике. Попытки системного лечения угревой болезни препаратами эссенциальных жирных кислот пока терпят неудачу. В одном из последних исследований принимали участие 31 волонтер, из них 16 человек (51%) получали продукт обогащенный эссенциальными жирными кислотами, 15 (49%) – плацебо. Контролировали эффект субъективной оценкой пациентов, цифровой обработкой и клинической оценкой. Не было выявлено достоверных отличий в группах по субъективной оценке и цифровой обработке, но была тенденция к улучшению по клинической динамике при внешнем осмотре пациентов основной группы. Не было выявлено корреляции между клиническим обследованием и субъективной оценкой, цифровым имиджем и субъективной оценкой, но была выявлена корреляция между клиническим обследованием и цифровым анализом [1].

В тоже время исследования топической эффективности препаратов эссенциальных жирных кислот выглядят вполне обнадеживающими. При оценивании эффективности лечения акне топическими препаратами линолевой кислоты в концентрации 0,1-10%, наиболее эффективной оказались концентрации 1-5%, наилучший эффект достигнут в концентрации 2%. Препарат линолевой кислоты наносился на кожу дважды в день не менее 1 см². Зарегистрирован противовоспалительный эффект

благодаря подавлению *Propionibacterium acnes* индуцированного липолиза триглицеридов на свободные жирные кислоты. Обнаружено, что линолевая кислота помещенная в питательную среду в виде пропитанных дисков на поверхность бактериальной культуры действовала как очень эффективный антибиотик против двух штаммов *Propionibacterium acnes* (6919 и 25746). Эффективность росла пропорционально росту концентрации линолевой кислоты. Почти полное ингибирование бактериального роста было в концентрации 2% [7]. При изучении анти-акне действия лосьона, содержащего триэтилцитрат и этиллиноволеат на 40 добровольцах от 16 до 45 лет был зарегистрирован положительный эффект на себосекрецию – первостепенное звено развития угревой сыпи. Исследование было плацебо-контролируемым. Уровень себосекреции измеряли до начала и по окончании исследования. Лечение лосьоном приводило к падению выработки себума в среднем на 53% к концу исследования. Эффект лосьона был виден уже через 4 недели. По мнению авторов лосьон может быть полезным дополнением к лечению акне и принципиально новым препаратом для лечения акне [4]. Еще одно двойное слепое плацебо контролируемое исследование [12] выявило эффект топического лечения, содержащего линолевую кислоту, на акне высыпания. После 1 месяца применения размер комедонов достоверно снизился в зоне нанесения линолевой кислоты.

Еще одним аргументом в пользу применения линолевой кислоты при акне является ее антиоксидантное действие. У пациентов с акне, полинуклеарные нейтрофилы продуцируют больше свободных радикалов, чем здоровые субъекты. Это сопровождается повышением активности антирадикальных энзимов (глютатион пероксидаза и супероксид дисмутаза) [2]. Новые продукты с антиоксидантным эффектом перспективны и должны использоваться в комбинированном анти-акне лечении [15]. Линолевая кислота, чья концентрация снижается в себуме пациентов с акне, ингибирует продукцию свободных радикалов [3].

Что же касается препаратов лечебной косметики, то эссенциальные жирные кислоты можно

обнаружить в составе биологически активных кислот практически любой анти-акне линии. Так в составе противоугревой линии Purif-AC отмечен масляный экстракт портулака – богатый источник α -линоленовой кислоты, обладающей мощным противовоспалительным потенциалом. Кроме того, эта незаменимая жирная кислота имеет и выраженную способность ингибировать 5 α -редуктазу [13]. Некоторые линии вводят в состав своих анти-акне продуктов мицеллы эфиров жирных кислот, липосомы и их модификации. Хотя фосфатидилхолин и эфиры полиненасыщенных жирных кислот в вышеупомянутом исследовании не проявляли себорегулирующей активности, более того, лецитин даже стимулировал 5 α -редуктазу, тем не менее известно, что ферментная система кожи способна высвобождать жирную кислоту из этих комплексов. Поэтому наличие линолевой кислоты в составе эфиров и фосфатидилхолина теоретически может быть залогом не только антибактериального и себорегулирующего эффектов, но также способствовать восстановлению эпидермального барьера, снижая воспалительный потенциал кожи.

Современная этиопатогенетическая модель акне игнорирует системные нарушения липидного обмена при данном дерматозе и лишь фрагментарно опирается на локальный дефицит линолевой кислоты в результате разбавления себума. Экспериментальные результаты топической заместительной терапии акне препаратами линолевой кислоты продемонстрировали возможность ее действия на все патогенетические цепочки акне: подавление себопродукции, антибактериальный эффект. Теоретически линолевая кислота должна способствовать нормализации керatinизации, восстановлению толерантности и снижению реактивности кожи. Возможно в ближайшем будущем от «oil-free» мы перейдем к «oil-rich» анти-акне косметике. Открытым остается вопрос об общих липидных дисбалансах у пациентов с акне и возможности их системной коррекции. Данный обзор показал, что эта проблема безусловно попадает в «круг интересов» современных ученых и может положить начало новым подходам к лечению акне.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Adilson Costa, Mauricio Mota Avelar Alchorne, Nilceo Schwery Michalany, Hermínio Cavalcante Lima. Acne vulgaris: a pilot study to assess an oral treatment with essential fatty acids using clinical, digital, and pathological analyses. //V 82 – N 2: Clinical, Epidemiological, Laboratory and Therapeutic Investigation.
2. Akamatsu H, Horio T. The possible role of reactive oxygen species generated by neutrophils in mediating acne inflammation// Dermatology 1998; 196: 82-5.
3. Basak PY, Gultekin F, Kilinc I. The role of the antioxydative defense system in papulopustular acne // J Dermatol 2001; 28: 123-7.

4. Charakida A., Charakida M. and Chu A.C. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of a lotion containing triethyl citrate and ethyl linoleate in the treatment of acne vulgaris //British Journal of Dermatology Volume 157 pp 569-574.
5. Christos C. Zouboulisa Jaime Piquero-Martinb. Update and Future of Systemic Acne Treatment// Dermatology 2003;206:37-53.
6. Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of the sebaceous glands. In Textbook of Dermatology Champion RN, Burton JL, Burns DA. Eds 6th Ed Oxford Blackwell Science 1998: 1927-84.
7. Downing DT. Essential Fatty Acids and Acne// Journal of American Academy of Dermatology, Vol. 14 (#2, part 1), pp. 221-225, 1986.
8. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW et oth. Skin lipids: an update//J Invest Dermatol. 1986 Dec;87(6):733.
9. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. European Journal of Dermatology. Volume 14, Number 6, 391-9, November-December 2004, Therapy.
10. Harald P.M. Gollnick A.K. Topical Treatment in Acne: Current Status and Future Aspects//Dermatology 2003;206:29-36.
11. Hoehn G. Acne & Diet//Cutis 2 (1966); 389.
12. Letawe C, Boone M, Pierard GE. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones// Clin Exp Dermatol 1998; 23: 56-8.
13. Liang T, Liao Sh. Inhibition of steroid 5- α reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids //Biohem.j 1992 (285) 557-562.
14. Min-Chien Tsai, WenChieh Chen, Yu-Wen Cheng et oth. Higher body mass index is a significant risk factor for acne formation in schoolchildren//European Journal of Dermatology. Volume 16, Number 3, 251-3, May-June 2006, Investigative report.
15. Ozer Arican, Ergul Belge Kurutas, Sezai Sasmaz. Oxidative Stress in Patients With Acne Vulgaris //Mediators Inflamm. 2005; 2005(6): 380-384.
16. Pawin H., Beylot C., Chivot et oth. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments //European Journal of Dermatology. Volume 14, Number 1, 4-12, January-February 2004, Review.
17. Perisho K., Wertz PW, Madison KC, Stewart ME et oth. Fatty Acids of Acylceramides From Comedones and From the Skin Surface of Acne Patients and Control Subjects Journal of Investigative Dermatology (1988) 90, 350-353.
18. Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS et oth. Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides// J Invest Dermatol. 1986 Dec;87(6):733-6.
19. Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5 α - reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. //J Invest Dermatol 1995; 105: 209-14.
20. Wertz PW, Miethke MC, Long SA et oth. The Composition of the Ceramides from Human Stratum Corneum and from Comedones// Journal of Investigative Dermatology (1985) 84, 410-412.
21. Zouboulis CC, Baron JM, Böhm M. et oth. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology//Exp Dermatol. 2008 Jun;17(6):542-51.
22. Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H. et oth. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne// Dermatology 1998; 196: 21-31.
23. Недельчук Б., Мушет Г., Гогу В., Валуца А., Кайсым Т. Некоторые комментарии касающиеся угревой болезни. Тезисы 2 НПК Санкт-Петербургские Дерматологические чтения. С-Пб, 2008.
24. Огурцова А.Н. Комплексное лечение больных угревой болезнью с учетом гормонального фона и микро-биоценоза кожи. – Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – кожные и венерические болезни. – Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, Харьков, 2005.

ДЕВІАЦІЇ ЖИРОВОГО ОБМІНУ ПРИ ВУГРОВІЙ ХВОРОБІ

**А.М. Біловол, С.Г. Ткаченко,
В.Б. Кондрашова, А.А. Берегова**

Резюме. Автори наводять результати огляду сучасної літератури з проблеми оцінки системних та локальних ліпідних порушень у хворих на вугрову хворобу.

Ключові слова: вугрова хвороба, порушення локального та системного ліпідного обміну.

DEVIATIONS OF LIPIDIC METABOLISM IN ACNE DISEASE

**A.M. Belovol, S.G. Tkachenko,
V.B. Kondrashova, A.A. Beregovaya**

Resume. The authors introduce the results of actual review about problem of systemic and local lipidic imbalance of patients suffering of acne disease.

Keywords: acne disease, systemic and local lipidic imbalance.

НАНОМЕДИЦИНА: НОВІ НАПРЯМКИ ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ НАНОВІСМУТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПІЗНІХ ФОРМ СИФІЛІТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

**В.І. Степаненко, І.С. Чекман, Б.Т. Глухенький, Р.Л. Степаненко,
Т.С. Коновалова, О.Ю. Туркевич, П.П. Рижко**

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України, Київ
Інститут медицини праці АМН України, Київ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України
Харківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер

Резюме. В статье обобщены литературные данные в отношении физических и химических свойств висмута, а также фармакологических свойств лекарственных препаратов содержащих соли висмута при их применении в терапии некоторых кожных заболеваний и сифилитической инфекции. Проведено обзор методов синтеза наночастиц висмута и их биологической активности. Рассматриваются перспективы применения в дерматологической и сифилодигической практике новых фармацевтических препаратов содержащих наночастицы висмута.

Ключові слова: вісмут, нановісмут, синтез, фізіологічна роль, фармакологічна активність, застосування в дерматології і сифілідології.

ВСТУП

Нанотехнології та наномедицина відкривають нові перспективи в різних галузях наукової та прикладної діяльності суспільства. Термінологічна назва «нанотехнології» (nanos – карлик, technos – майстерність, logo – наукові знання) була започаткована японським вченим N.Taniguchi у 1974 році [38]. Відповідна назва стосується різних об'єктів діаметром від 1 до 100 нм.

У подальшому було запропоновано більш детальні визначення нанотехнології. Зокрема, Gordon A.T. et al. [65] вказують: «Нанотехнологія – це дослідження і технологічні розробки на атомному, молекулярному чи макромолекулярному рівнях у шкалі розмірів приблизно від 1 до 100 нм, що проводяться для одержання фундаментальних знань про природу явищ та властивостей матеріалів у наношкалі, а також для створення і використання структур, приладів і систем, які набувають нових якостей завдяки своїм маленьким розмірам».

Б.А. Мовчан [27] запропонував наступне визначення нанотехнології: «Нанотехнологія – сукуп-

ність наукових знань, способів і засобів спрямованого регульованого складання (синтезу) із окремих атомів і молекул різних речовин, матеріалів та виробів з лінійним розміром елементів структури до 100 нм (1 нм = 10^{-9} м; 1 нм = 10^{-10} А⁰).

Наномедицина досліджує доцільність застосування матеріалів нанотехнологій у медичній практиці для профілактики, діагностики і лікування захворювань з контролем біологічної активності, фармакологічної та токсикологічної дії отриманих продуктів чи медикаментів [38].

У останні роки у світі проводяться дослідження з нанотехнологій, наномедицини, нанобіології, наноелектроніки, а також у ряді інших галузей, що об'єднується терміном «нанонаука». На сучасному етапі розробки з нанотехнологій реалізуються у нанопрепаратах, ліпосомах, нанокристалах, нанопорошках, рідинах та ряді інших наноматеріалах [9, 16, 38, 40, 60, 67]. Згідно літературних повідомлень ряду авторів [11, 14, 19] при проведенні досліджень у манометричному діапазоні, відбувається зміна фізичних та хімічних властивостей наноматеріалів і наноре-

човин, зокрема, термостійкість, вплив на організм людини.

Проводяться також інтенсивні наукові дослідження спрямовані на отримання наночастинок ряду металів, зокрема міді, заліза, срібла, золота, вісмуту, титану, магнію та інш. Встановлено, що наночастинки металів діаметром від 5 до 60 нм володіють іншими властивостями у порівнянні з частинками відповідних металів які мають більший діаметр [14, 27, 61, 63, 64, 71, 74].

Важливим напрямком нанофармакології є застосування наночастинок як субстанцій для створення нових медикаментів, а також розробка нанопрепаратів з утворення комплексу між відомими лікарськими засобами і наночастинами, що сприятиме їх більш глибокому проникненню у вогнища патологічного процесу [38, 72, 76].

На сучасному етапі розробляються нанотехнології синтезу нових лікарських препаратів та поглиблene вивчення механізмів їх дії при різних патологічних станах. Нанотехнології дозволяють отримувати нанопрепарати з високою фармакотерапевтичною активністю та зі зниженою побічною дією, що дозволить суттєво підвищити ефективність лікування різних захворювань людини.

Вісмут – фізико-хімічні властивості

Вісмут (Bi) – елемент V групи періодичної системи Д.І. Менделєєва. Вісмут – це сріблясто-сірий легкоплавкий метал з рожевим відтінком. До XVIII століття його вважали різновидом свинцю, або олова. Походження назви «вісмут» остаточно не з'ясовано. По одній із версій ця назва походить від старонімецького слова Weissmuth, що означає «біла речовина», або «біла субстанція» [47].

Вісмут – малопоширений елемент. Він зустрічається в природі у вигляді мінералів, переважно гідротермального походження: вісмутин або вісмутовий бліск (Bi_2S_3), вісмут самородний (Bi), бісміт. Ці мінерали зустрічаються як домішки у свинцево-цинкових, мідних, молібденово-кобальтових і олово-вольфрамових рудах. В зв'язку з цим вісмут добувається як побічний продукт переробки поліметалевих руд.

В організм людини вісмут надходить з їжею, а також з водою, у кількості 5-20 мкг/добу. Всмоктування вісмуту, який потрапив у шлунково-кишковий тракт, є незначним й становить близько 5%. Після всмоктування вісмут потрапляє в кров у вигляді з'єднань з білками та проникає в еритроцити. Між органами й тканинами вісмут розподіляється відносно нерівномірно. Переважно вісмут накопичується в печінці, нирках, селезінці

та кістках. Вісмут, що пройшов через шлунково-кишковий тракт, виділяється у вигляді сульфіду вісмуту, забарвлюючи кал у темний колір. Із організму вісмут виділяється з сечею [32].

Фізіологічна роль вісмуту є недостатньо вивченою. На теперішній час доведено, що вісмут індукує синтез низькомолекулярних білків, бере участь в процесах остифікації, утворює внутрішньоклітинні включення в епітелії ниркових канальців. Імовірність потрапляння токсичних доз вісмуту в організм із водою або їжею незначна. Переважно це є можливим при довготривалому системному або місцевому застосуванні лікарських препаратів, до складу яких входить вісмут [56].

Інтоксикація, як правило, спостерігається лише при тривалому впливі на організм солей вісмуту у великих дозах. Механізм токсичної дії вісмуту є недостатньо вивчений. Встановлено, що при отруєнні солями вісмуту відбувається ураження нирок, ЦНС, печінки, шкіри й слизових оболонок. Триває приймання препаратів вісмуту в великих дозах може викликати симптоми «вісмутової енцефалопатії». Крім цього, проявами токсичної дії вісмуту можуть бути: зниження пам'яті, безсоння, аритмія, поява темної облямівки навколо ясен, пігментація слизової оболонки ясен і порожнини рота, «вісмутові» дерматит, а також, стоматит, фарингіт, нудота, блювота, болі в животі, метеоризм, діарея, токсичний гепатит з жировою дегенерацією й цирозом. На ранніх стадіях отруєння солями вісмуту вживають заходи для припинення їх надходження. Для видалення неабсорбованої частини вісмуту проводять промивання шлунку і призначають сольові проносні засоби [70].

Нановісмут: синтез і біологічна активність

Нановісмут має переваги перед звичайними препаратами (вісмуту нітрат, вісмуту субнітрат та ін.). Токсичність нановісмуту у кілька раз менше токсичності відповідних солей. Наночастинки, введені в організм, виявляють пролонговану дію. Це пов'язане з властивістю наночасток вісмуту впливати на клітинному рівні: рівні біосистем і на молекулярному рівні [10].

Кристалічні матеріали металу набувають своєрідні оптичні, електричні й магнітні властивості, коли розміри часток наближаються до нанометрового масштабу. Ці явища називають ефектом квантового обмеження [62].

Наноматеріали вісмуту одержують різними фізичними й хімічними методами. Так, вісмутові нанопровідники діаметром 13 нм і довжиною

30-50 мкм були виготовлені введенням рідкого вісмуту в пористу алюмінієву пластину. Наночастинки вісмуту розміром ~ 20 нм одержували радіоолітичним відновленням водяних розчинів.

Відкриття вуглецевих нанотрубок ініціювало швидкий розвиток досліджень одномірних структур. Металевий вісмут має псевдошарову структуру, дуже схожу на структуру ромбодричного графіту й чорного фосфору, а тому була передбачена можливість одержання вісмутових нанотрубок. Такі нанотрубки діаметром 5 нм і довжиною 0,5-5 мкм отримані низькотемпературним гідротермальним методом [73].

Синтезовані наночастинки вісмуту в порах цеоліту. Біологічну активність препаратів досліджували з використанням стандартних типових культур мікроорганізмів, для визначення антимікробної дії препаратів. Встановлено досить високий бактерицидний ефект наночастинок вісмуту, зокрема, по відношенню до синьогнійної бактерії. При цьому препарат вісмуту по своїй ефективності не поступався аналогічному препарату з наночастинками срібла [26].

На сучасному етапі значна увага приділяється дослідженню перспективних матеріалів, що містять нанорозмірні частки вісмуту і його оксиду. Одним зі способів одержання нанорозмірних часток металів є термічне розкладання відповідних органічних солей. В зв'язку з цим, актуальним є використання прекурсорів форміатів вісмуту, а також оксиду вісмуту для одержання дрібнокристалічних його часток.

Синтез форміату $\text{Bi}(\text{O}_2\text{CH})_3$, і оксоформіату $\text{BiO}(\text{O}_2\text{CH})$ проводиться при взаємодії оксиду вісмуту з мурашиною кислотою або їх осадження при додаванні до розчину перхлорату вісмуту мурашиної кислоти. Дослідження, проведені в інертній атмосфері й у вакуумі, свідчать, що при розкладанні оксоформіата вісмуту утворюється суміш металевого вісмуту і його оксиду, в той час як форміат розкладається до металу. На повітрі форміати вісмуту розкладають до оксидів. При термічному впливі температур 210-300°C на повітрі відбувається утворення метастабільної тетрагональної фази 8- Bi_2O_3 , яка при наступному підвищенні температури переходить в монофазу а- Bi_2O_3 . Мікроскопічний аналіз вказує, що розміри часток Bi і Bi_2O_3 становлять біля 1 мкм. За даними електронної мікроскопії після м'якого відпалу форміату вісмуту при 180°C зразок містить частки вісмуту розміром близько 20 нм. У випадку термічного розкладання форміатів вісмуту у висококиплячому органічному розчиннику (бензиловий

спирт), при температурі 200°C, утворюються частки металевого вісмуту пластинчастої форми розміром 1-2 мкм [20].

Вивчення комплексів амінокислот і нановісмуту.

Досить перспективним є створення біоорганічних комплексів наночастинок вісмуту з амінокислотами [58]. Комpleкси амінокислот і іонів металів є важливими біоорганічними сполучками та широко використовуються в біології та медицині. Тому, створення біоорганічних комплексів наночастинок вісмуту з різними амінокислотами є цікавим не тільки для біологічної хімії основних елементів металічної групи, а також і для широкого застосування в медицині з метою розробки нових лікарських препаратів [66, 68].

Нанорозмірні частинки вісмуту. Синтез

Дрібнокристалічні порошки срібла й вісмуту широко використовуються в медицині. Одним зі способів одержання частинок металів субмікронного розміру може служити метод відновлення їх органічних або неорганічних солей за допомогою різних спиртів.

Проведені дослідження з термічного розкладання монокарбоксилатів вісмуту з різною довжиною метиленового ланцюга свідчать, що продуктом розкладання оксоформіату, каприлату, лаурату й стеарату вісмуту в інертній атмосфері або вакуумі є нанокристалічний вісмут. При розкладанні оксоформіату вісмуту в інертній атмосфері або вакуумі утворюється пориста структура, яка складається з орієнтованих відносно один одного нанокристалічних часток вісмуту розміром 5-10 нм. Розкладання оксокаприлату, оксолаурату й оксостеарату вісмуту приводить до утворення на початкових стадіях реакції впорядкованих у шари нанорозмірних часток металевого вісмуту розміром 1-5 нм, розподілених у полімерній матриці органічного продукту [53, 54].

Встановлено, що ефективність відновлення вісмуту до металу зростає в ряді: оксохлорид, оксонітрат, оксокарбонат, оксид, оксогалат і дитартрат вісмуту. При відновленні оксонітрату вісмуту до металу на початковій стадії обробки має місце розщеплення оксонітрату вздовж структурних шарів з утворенням вздовж цих шарів часток металевого вісмуту сферичної форми з розміром 0,1-1 мкм [54].

Застосування вісмуту в медичній практиці

Ще у кінці XIX століття деякі сполуки вісмуту почали застосовуватись як протимікробні і підсу-

шуючі зовнішні засоби, зокрема, для зовнішнього лікування шкірних проявів сифілісу та ряду інших неспецифічних шкірних запальних процесів.

Препарати вісмуту випускаються в порошках, мазях, пастах і таблетках. Зовнішньо застосовують препарати вісмуту у вигляді присипок і мазей (ксерофірм, дерматол) при дерматитах, екземі, поверхневих піодерміях, трофічних виразках. Для внутрішньом'язових ін'екцій використовувались суспензії деяких сполук вісмуту у рослинній олії (бісмоверол, бійохінол, пентабісмол) для лікування сифілісу [24].

Комбіновані препарати, до складу яких входить нітрат вісмуту основний (вікалін, вікаір), виявляють в'яжучу, помірну послаблюючу дію, а також знижують кислотність. Нітрат вісмуту основний застосовують усередину при запальних захворюваннях кишечнику (коліти, ентерити), виразковій хворобі шлунку й дванадцятипалої кишки; діареї різного генезу [49].

При пероральному призначенні лікарських засобів, які вміщують солі вісмуту, зокрема у вигляді суспензій, гелів, таблеток, на поверхні слизових оболонок шлунково-кишкового тракту утворюється захисна плівка-хелатні з'єднання з білковим субстратом. Ця плівка сприяє загоєнню пептичних виразок та зменшенню місцевого запального процесу. Препарати вісмуту володіють антибактеріальною дією, зокрема пригнічують ріст бактерій *H. pylori*. Крім того, солям вісмуту властива взаємодія з антибіотиками, що відбувається в температурному режимі від 20° С до 80° С. Визначення дози солей вісмуту для перорального застосування потребує індивідуалізованого підходу у кожному конкретному клінічному випадку. Це залежить від препарату, що вміщує солі вісмуту, ефективності та тривалості дії відповідних сполук, а також від мети призначення (лікування, профілактика) [75].

Основні історичні етапи наукового підходу до лікування сифілітичної інфекції

Сифіліс – хронічне інфекційне захворювання людини, що передається переважно статевим шляхом і вражає практично всі органи і системи організму. Збудник сифілісу відкритий 3 березня 1905 року, коли австрійські вчені, зокрема протозоолог Ф. Шаудін (Fr. Shaudin) та венеролог Е. Хоффман (Erich Hoffmann) зробили повідомлення про виявлення трепонеми, яку вони назвали блідою спірохетою. Невдовзі бліда спірохета була визнана медичною спільнотою як справжній збудник сифілісу [12, 17].

Бліда спірохета є велими незвичайною бактерією за своєю структурою, фізіологією та характером взаємодії з організмом хазяїна. У темному полі зору мікроскопа вона має вигляд тонкої спіралеподібної нитки з рівномірними завитками, яких може бути від 8 до 14. Бліда спірохета надзвичайно рухлива, вона виконує планомірні поступальні, коливальні, маятникоподібні та інші види рухів. Розмножується бліда спірохета поперечним поділом. Разом з тим, до теперішнього часу дискутується питання щодо можливості існування інших циклів її розмноження, в тому числі статевого. Бліда спірохета є тканинним паразитом, без організму людини вона швидко гине. Малостійка до висихання і високої температури (при 65° С гине через 5 хвилин). Бліда спірохета належить не до облігатних анаеробів, а до мікроаерофільних бактерій, яка потребує кисню та метаболізму, але одночасно є високочутливою до його токсичного ефекту та використовує антиоксидантні системи хазяїна для захисту від оксидних радикалів. За несприятливих умов в організмі людини може трансформуватись у пристосувальні форми (цисти, L-форми), з можливою подальшою реверсією у звичайну спіралеподібну форму. Бліда спірохета ще приховує багато своїх властивостей, що обумовлено складністю виділення її культури, а також тим, що культуральні спірохети у значній мірі втрачають свою морфологію і вірулентність [25].

Якщо прослідкувати історію протисифілітичного лікування, то не можливо не признати, що арсенал лікарських засобів та препаратів, які пропонувалися для терапії сифілісу, був досить чисельний і різноманітний. На жаль, цей лікарський арсенал у більшості не задовольняв вимог лікарів, внаслідок чого протягом століть історії вивчення сифілісу він характеризувався перманентною динамічністю. Ці лікарські препарати, залежно від результатів клінічної апробації, або залишались у ряді протисифілітичних засобів, або входили у небуття.

Згідно з чисельними вітчизняними і зарубіжними медичними історичними хроніками медичної спрямованості, одними з найдавніших проти сифілітичних лікарських препаратів були препарати ртуті [13, 41, 48].

Втирання ртутної мазі при сифілісі було найбільш поширеним методом лікування, який застосовувався у Європі з ХУ століття. Застосування препаратів ртуті внутрішньо при лікуванні хворих на сифіліс було вперше застосовано у Росії [41]. При цьому кожний лікар емпірично, згідно з

власним клінічним досвідом, застосовував різні дози ртуті, що нерідко призводило до ускладнень, в тому числі зі смертельним наслідком.

У 1894 році засновник Української (київської) наукової школи дерматовенерологів професор М.І. Стуковенков вперше в світі науково обґрунтував методи лікування сифілісу ртутними препаратами та чітко визначив їх терапевтичні добові дози шляхом запропонованої білкової методики виявлення ртуті у біологічних рідинах. Це дозволило суттєво знизити кількість ускладнень при застосуванні препаратів ртуті. Запропонована професором М.І. Стуковенковим методика широко застосовувалась лікарями в Росії і Європі протягом декількох десятиліть [4, 12].

У 1962 році препарати ртуті були вилучені з арсеналу рекомендованих протисифілітичних засобів як менш ефективні в порівнянні з більш новітніми препаратами, але свою історичну роль ці медикаменти виконали [25].

Кардинально новий підхід до питання лікування сифілісу розпочався з 1909 року, коли німецький лікар і дослідник П. Ерліх (P. Ehrlich) запропонував препарат трьохвалентного миш'яку-салльварсан. У 1912 році був синтезований більш досконалій препарат миш'яку – неосальварсан. Із уведенням в сифілідологічну практику цих препаратів миш'яку у лікарів з'явилася надія, щодо можливості повного виліковування сифілісу. Разом з тим, ідея П. Ерліха, яка ґрунтувалась на принципі виліковування сифілісу шляхом однієї внутрішньовенної ін'єкції неосальварсану (*therapie sterilisans magna*) була відхиlena результатами численних клінічних спостережень. З'явились літературні повідомлення, у яких вказувалось на рецидиви сифілісу, а також про різні ускладнення та летальні випадки при застосуванні сальварсану. Разом з тим, враховуючи достатньо високу терапевтичну дію неосальварсану, цей препарат був залучений у сифілідологічну практику на декілька десятиліть [4].

У 20-х роках ХХ століття було синтезовано ряд інших препаратів миш'яку, зокрема міосальварсан (для внутрішньом'язевого і підшкірного уведення), а також препарати стоварсол та осарсол (для перорального застосування). Разом з тим, терапевтичний ефект цих препаратів при лікуванні сифілісу був суттєво нижчим у порівнянні з неосальварсаном [12].

У 1884 році петербурзький професор О.В. Петерсен опублікував повідомлення (газета «Врач», 1884 г., № 16) про встановлену добру терапевтичну дію присипок з азотнокислого закису

вісмуту у лікуванні вторинних сифілісів. Уведення вісмуту у сифілідологічну практику розпочалося тільки з 1921 року, після публікацій К. Левадіті (K. Levaditi) та Р. Сазерак (R. Sazerak), які вказували на високу терапевтичну дію вісмутових з'єднань в лікуванні сифілісу. У наступні десятиліття препарати вісмуту отримали широке визнання як ефективні протисифілітичні засоби. Серед протисифілітичних препаратів вісмуту найбільш широко застосовувались біохіон, бісмоверол, пентабісмол.

Біохіонол – яскраво-червоного кольору суспензія, складовими якої є 8 % йод-вісмут-хініну у нейтральній персиковій олії. Вміщує 25% вісмуту, 56 % йоду і 19% хініну. Перед застосуванням препарат потребує підігрівання на теплій воді, а також ретельно збовтується до отримання рівномірної сусpenзїї. Уводиться внутрішньом'язево двохмоментним способом у верхньозовнішній квадрант стегна у дозі 2-3 мл з розрахунку 1 мл на добу, на курс лікування 40-50 мл (0,8-1,0 г) металевого вісмуту [24].

Бісмоверол – суспензія білого кольору, яка вміщує 7,5 % вісмутової солі моновісмутвинної кислоти у нейтральній персиковій або мигдаліній олії. Перед застосуванням препарат підігрівають на теплій воді та збовтують. Уводять внутрішньом'язево по 1,5 мл 2 рази на тиждень, на курс лікування 16-20 мл [24].

Пентабісмол – водорозчинний препарат вісмуту, вміщує 47,9 % вісмуту у комплексі з карбоновокислими лугами. Уводять внутрішньом'язево по 2 мл через день, на курс 40-50 мл (1 мл вміщує 0,01 г металевого вісмуту). Потрібно відзначити, що препарат пентабісмол був синтезований в Україні у 1949 році завідувачем кафедри фармацевтичної хімії Львівського медичного інституту професором М.Н. Туркевичем і вперше уведений у сифілідологічну практику Г.С. Брансдорфом (м. Львів) [1, 6, 23, 42-45]. Серійний випуск препарату пентабісмол здійснювався з 1960 року по 1988 рік на Львівському фармацевтичному заводі.

Досить широко з 30 років ХХ століття в терапії сифілісу застосовувались також препарати йоду (йодистий калій, йодистий натрій, настоянка йоду, розчин Люголя). Пероральне застосування препаратів йоду проводилось переважно при пізніх стадіях сифілісу, а також для пробного лікування, з діагностичною метою для диференціювання сифілітичних запальних процесів у вісцеральних органах від неспецифічних [4, 12].

Таким чином важливі відкриття в лікуванні сифілісу на початку ХХ століття дозволили роз-

робити достатньо ефективну методику проти сифілітичної терапії. Зокрема, була запропонована методика лікування шляхом застосування ряду послідовних комбінованих курсів (залежно від стадії і форми перебігу інфекції), які передбачали призначення препаратів миш'яку і солей тяжких металів (вісмут, ртуть, йод) [4, 12].

Відлік нової ери в лікуванні сифілісу розпочався з 50-х років ХХ століття після запровадження в медичну практику антибіотика пеніциліну. Уже перші результати застосування пеніциліну в лікуванні сифілісу показали, що цей антибіотик є потужним протисифілітичним препаратом, який перевищує за терапевтичною і трепонемоцидною дією всі відомі до того часу лікувальні засоби. До 60-х років ХХ століття методика лікування сифілісу передбачала проведення хронічно-переміжної схеми (комбіноване призначення антибіотиків пеніцилінового ряду і препаратів вісмуту) [4, 8, 36].

У подальшому препарати солей вісмуту поступово були виключені зі схем лікування сифілісу. Було запроваджено непереривну (перманентну) схему лікування сифілісу препаратами групи пеніциліну без застосування препаратів вісмуту. Разом з тим, невдовзі після введення в практику відповідної перманентної схеми ряд провідних науковців-дерматовенерологів, в тому числі вітчизняних, застерігали щодо можливості невдач при лікуванні сифілісу тільки пеніциліновими препаратами. Зокрема, при перманентній схемі лікуванні сифілісу рекомендувалась одночасно вводити антибіотик і препарати вісмуту. При дослідженні ефективності лікування сифілісу антибіотиками одночасно з препаратами вісмуту було встановлено, що проведення відповідної схеми терапії не впливало на рівень концентрації пеніциліну у сироватці крові, а регрес сифілісів відбувався більш прискорено у порівнянні з іншими схемами лікування. Крім цього, при одночасному лікуванні хворих на сифіліс пеніциліном і препаратами вісмуту було встановлено більш прискорену негативацію серологічних реакцій [33].

На сучасному етапі основними лікарськими препаратами, які застосовуються для етіотропного лікування сифілісу є пеніцилін та його дюрантні препарати [22]. В Україні застосовуються наступні препарати біосинтетичного пеніциліна: бензилпеніциліна натрієва сіль, бензилпеніциліна новокаїнова сіль; препарати бензатинбензил пеніциліна (біцилін-1, екстенцилін, ретарпен); комбіновані препарати пеніциліна (біцилін-3, біцилін-5). На

тлі пеніциліну в лікуванні сифілісу можуть також застосовуватись інші антибіотики: тетрацикліни, макроліди, цефалоспоріни, але по відношенню до етіотропної терапії цієї інфекції вони є препаратами резерву (клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання, Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р.). Це пояснюється тим, що пеніцилін до теперішнього часу є найбільш потужним протисифілітичним засобом. За силою та швидкістю дії на збудника сифілісу пеніцилін перевищує усі інші протисифілітичні засоби.

Разом з тим, великі надії, які покладали на пеніцилін дерматовенерологи, здійснилися не повністю. Клінічний досвід вказує на необхідність підвищення разових та курсових доз пеніциліну, що є свідченням поступового зростання резистентності блідої спірохети до дії цього препарату. Зокрема, якщо у схемах лікування сифілісу 50-х років ХХ століття при всіх формах інфекції рекомендувалось вводити внутрішньом'язево по 50 тис. ОД кожні 3 години, то на теперішній час разова доза пеніциліну сягає 1 млн. ОД, а початкові курсові дози (2-5 млн. ОД) за відповідний термін зросли до 60 млн. ОД і більше.

Крім регресу клінічних проявів сифілітичної інфекції основним критерієм ефективності етіотропної терапії є показники серологічних реакцій – зв'язування комплемента (РЗК) і мікропреципітації (РМ). Під впливом етіотропної (специфічної) терапії відбувається ерадикація блідої спірохет з організму хворого, що відповідно призводить до клінічного одужання та негативації антитільної відповіді, тобто комплексу серологічних реакцій. Разом з тим, як вказує клінічний досвід, у частини хворих після лікування сифілісу не відбувається повної негативації серологічних реакцій. Згідно даних різних авторів чисельність відповідних хворих після лікування водорозчинним пеніциліном становить від 2 до 10 % [2, 25, 55].

Чому у частини хворих на сифіліс після проведеного повноцінного специфічного лікування не настає повної негативації реакції зв'язування комплемента? Наскільки великою є вірогідність рециду інфекції і чи є потреба в проведенні додаткового лікування у відповідних клінічних випадках? Вичерпної відповіді на ці запитання до теперішнього часу немає.

Збережена у хворих серопозитивність після проведеного лікування сифілісу отримала назву серорезистентності, але до цього часу серед фахівців не існує єдиної думки відносно чіткого визначення цього явища. Суперечливість у розу-

мінні серорезистентності частково спричинена тим, що вона оцінюється по ступеню позитивності серопеакції (від 1+до 4+), тобто методом досить суб'єктивним. В міжнародній практиці для оцінки ефективності лікування застосовується напівкількісний метод оцінки негативації серопеакцій, зокрема, якщо протягом 1 року після завершення лікування титр антитіл в реакції мікропрепітата знижується в 4 рази і більше, то лікування оцінюється як ефективне і спостереження за пацієнтом припиняється [50, 52].

Разом з тим, у останнє десятиліття розгляд проблеми серорезистентності як у світі, так і в Україні, набуває особливої актуальності. Це пов'язано з досить високим рівнем захворюваності на сифіліс, а також з введенням дюрантних препаратів бензатин-пеніциліну (ретарпен, екстенцилін) в лікування цієї інфекції.

В Україні катастрофічне зростання рівня захворюваності на сифіліс розпочалося після розпаду СРСР. Зокрема, якщо у 1989 році показник рівня захворюваності на сифілітичну інфекцію в Україні становив 4,2 на 100 тис. населення, то у 1994 році відповідний показник становив 69,0 на 100 тис. населення, а у 1997 році – 147,1 на 100 тис. населення. У 1997 році відповідна епідеміологічна ситуація з рівнем захворюваності на сифіліс в Україні була визнана експертами ВООЗ як епідемія. Враховуючи відповідну епідситуацію, з 1995 року в Україні було запроваджено застосування амбулаторного (синдромного) лікування сифілісу дюрантними препаратами бензатин-пеніциліну (ретарпен, екстенцилін), що дозволило суттєво знизити рівень відповідної епідеміологічної напруги. Показники рівня захворюваності на сифіліс серед населення України у 2006 році становили 34,3 на 100 тис. населення, у 2007 році – 29,9 на 100 тис., у 2008 році – 29,5 на 100 тис. населення.

Перші результати широкого застосування дюрантних препаратів бензатин-пеніциліну (ретарпен, екстенцилін) було достатньо оптимістичними. Потрібно відзначити, що ретарпен і екстенцилін є достатньо ефективними при лікуванні ранніх форм сифілісу (первинний, вторинний свіжий). Серорезистентність після застосування цих препаратів в лікуванні ранніх форм сифілісу становила згідно даних ряду авторів від 1,7 до 10 %. Тобто не перевищувала відповідні показники при лікуванні хворих водорозчинним пеніциліном. Разом з тим, при застосуванні екстенциліна в лікуванні вторинного рецидивного та раннього скритого сифілісу серорезистентність

реєструвалась у 49 % і 57% хворих відповідно [2, 15, 30]. Вказується також, що негативація серопеакцій через 2-2,5 роки після лікування екстенциліном вторинного рецидивного і раннього скритого сифілісу реєструвалась тільки у 70 % і 77 % хворих відповідно [52].

У останні роки з'явились також публікації, автори яких вказують на випадки раннього розвитку нейросифілісу у хворих, які лікувались екстенциліном або ретарпеном при вторинному рецидивному та ранньому скритому сифілісі. Це пояснюється недостатнім проникненням відповідних антибіотиків у спинномозкову рідину [7, 30, 35, 50].

Крім того, досить важливим в клінічному аспекті є ще одне питання, пов'язане з серорезистентністю. Зокрема, чи впливає подовжене збереження позитивних серологічних реакцій у пацієнтів після проведеного лікування сифілісу на стан їх здоров'я в цілому? Згідно публікацій окремих дослідників, які вивчали показники здоров'я у пацієнтів з позитивними реакціями стандартного серологічного комплексу через 15-20 років після завершення специфічного лікування, було встановлено, що частота порушень у психосоматичній сфері, а також вражень серцево-судинної і нервової систем у цих осіб достовірно перевищувала відповідні показники у співставленні з групою осіб, які перехворіли на сифіліс з подальшою повною негативацією серопеакцій [7, 52, 55].

На теперішній час серед науковців-дерматовенерологів існує дві провідні точки зору щодо виникнення серорезистентності. Зокрема, вважається, що за умов введення низьких доз антибіотика та переривання лікування, повного знищення блідих спірохет не відбувається і частина з них перетворюється у своєрідні форми, так звані цисти або L-форми. Володіючи стійкістю до дії антибіотиків відповідні цисти спроможні персистувати в організмі хворого протягом невизначеного тривалого часу та сприяти підтримці позитивних серологічних реакцій. Згідно з думкою ряду інших дослідників, серорезистентність при сифілісі пов'язана з формуванням так званих антиідеотипових антитіл, тобто вторинних антитіл, які утворюються у відповідь на появу протитрепонемних антитіл. При відповідному варіанті розвитку серорезистентності збудник інфекції відсутній в організмі, що не потребує додаткового лікування [21, 25, 29, 52].

Таким чином, наукова дискусійність питання серорезистентності переходить у практичну площину, зокрема, вирішення питання щодо до-

цільності призначення додаткового лікування. Згідно думки ряду провідних науковців-дерматовенерологів, відповідь на це питання має вирішуватись індивідуалізовано у кожному клінічному випадку після проведення ідентифікації специфічних маркерів перsistуючої інфекції. Одним з них є протитрепонемний імуноглобулін класу M (IgM), який відноситься до основних видоспецифічних білкових антигенів блідих трепонем і з'являється в крові хворого на сифіліс уже через 10-14 днів після інфікування. Після повноцінного специфічного лікування ранніх форм сифілісу протитрепонемні IgM зникають через 3-12 місяців, а після лікування пізніх форм інфекції – через 12-24 місяці. Виявлення протитрепонемних IgM у осіб зі стійко позитивними серологічними реакціями є важливим для визначення активності інфекційного процесу та тактики подальшого лікування [2, 3, 31].

Теоретично діагностування IgM у пацієнтів з серорезистентністю після завершення специфічної терапії є показанням для призначення додаткового специфічного лікування. Цілком правомірним є також наступне практичне запитання. Якщо після завершення специфічної терапії IgM не виявляється, чи означає це, що пацієнти з серорезистентністю не потребують додаткового лікування? Однозначної відповіді на це запитання немає. Виявлення IgM вказує на «напруженість» інфекції, зокрема, про наявність в організмі спіралеподібних форм блідої спірохети, а при домінуванні перsistуючих форм збудника інфекції, IgM може не діагностуватися. Разом з тим, через певний невизначений термін відповідні персистенти знову можуть реверсувати у спіралеподібні форми і, як наслідок, знову буде виявлятись IgM. У відповідному аспекті постає ще одне питання, зокрема, щодо відповідальності лікаря, який на підставі встановленої відсутності IgM у осіб з серорезистентністю не проводить їм додаткового специфічного лікування. На теперішній час відповідь на це питання є однозначною. До

того часу, поки на підставі поглиблених клініко-лабораторних досліджень, проведених на засадах доказової медицини, не буде визначена достовірність відповідного методу оцінки серорезистентності після специфічного лікування сифілісу, орієнтир на IgM для визначення необхідності проведення додаткового лікування є недостовірним [2, 3, 18, 50].

На сучасному етапі додаткове специфічне лікування при серорезистентності рекомендується проводити водорозчинним пеніциліном. У останні роки при серорезистентності застосовується також антибіотик цефалоспоринового ряду 3-го покоління – цефтриаксон [52]. Крім цього, при серорезистентності окремі дослідники рекомендують проводити додаткове комбіноване лікування, зокрема, із застосуванням антибіотика широкого спектру дії – доксицикліну, або антибіотика пеніцилінового ряду – ампіциліну, а також паралельних аутотрансфузій крові, опромінених ультрафіолетом та призначення гепатопротекторів, зокрема, препарату есенціале форте [21, 22].

Разом з тим, згідно результатів клінічних спотережень, запропоновані на теперішній час додаткові методи специфічної терапії серорезистентності є недостатньо ефективним, що потребує пошуку нових терапевтичних засобів, або залучення повністю вилучених із схем лікування сифілісу, більше двадцяти років тому, препаратів вісмуту.

Враховуючи доведену у минулі десятиліття достатньо високу етіотропну (трепонемоцидну) дію препаратів вісмуту (біохінол, бісмоверол, пентабісмол), розробка та запровадження у сифілідологічну практику цих засобів, синтезованих із залученням новітніх нанотехнологій, відкриває нові терапевтичні горизонти щодо підвищення ефективності антибіотикотерапії при лікуванні хворих на пізні форми сифілісу та запобігання розвитку серорезистентності, що має вагоме медичне і соціальне значення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авторское свидетельство №126483 (СССР). Приоритет от 01.03.1960 г. Способ получения стабильных в воде комплексных соединений висмута. Львовский медицинский институт; авт.изобр. Н.М. Туркевич.
2. Аковбян В.А. Серорезистентность при сифилисе: оценка состояния на основе принципов доказательной медицины. Матер.науч.-практ.конф. ММА им. И.М. Сеченова (27-28 ноября 2003 г.). – Москва. – 2003. – С. 4-5.
3. Аковбян В.А., Нестеренко В.Г., Петренко Л.А., Устенко Н.С. Гипердиагностика серорезистентности: причины и действия. Тез.науч.работ IV Всеросс.съезд дерматовенерологов. – Москва. – 2005. – Т. II. – С. 57.
4. Аствацатуров К.С. Сифилис, его диагностика и лечение. Москва: Медицина. – 1971. – 431 с.
5. Бахонов Б.Б., Юхин Ю.М. Синтез наноразмерных частиц висмута и серебра: Тез. докл. научно-практической конференции с международным участием «Нанотехнологии и наноматериалы в биологии и медицине», Новосибирск, 2007. – СибУПК. – С. 65.

6. Брансдорф Г.С. Экспериментальное изучение токсической и терапевтической эффективности пентабисмола // Фармакология и токсикология. – 1957. – Т. 20, № 3. – С. 74-77.
7. Бычкова Н.Ю., Казакова Н.Б., Гамулина Е.Б. Специфические поражения нервной системы при серорезистентности / Тез. науч. работ Первого Российского конгресса дерматовенерологов, Санкт-Петербург, 2003. – Т. II. – С. 50.
8. Венерические болезни (под редакцией чл.-корр. АМН СССР, проф. О.К. Шапошникова). Москва: Медицина, 1980. – 534 с.
9. Гладченко Г.О., Каракецев М.В., Валеев В.А., Леонтьев В.С. Адсорбция и гибридизация природных и синтетических нуклеиновых кислот на одностенных углеродных нанотрубках // Матер. научово-практич. конф. «Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології», (21-23 листопада 2007 р.). – Київ, 2007. – С. 420.
10. Глущенко Н.Н., Богословская И.П., Ольховская И.П. // Химическая физика. – 2002. – Т. 21. – № 4. – С. 79-85.
11. Головин Ю.А. Введение в нанотехнику. Машиностроение. – Москва, 2007. – 496 с.
12. Григорьев П.С. Учебник венерических болезней. Москва: Ленинград. – Изд-во биологической и медицинской литературы. – 1934. – 436 с.
13. Груздев Г.Ф. Русские рукописные лечебники. – Ленинград, 1946. – 264 с.
14. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. – Москва, Физматлит. – 416 с.
15. Дмитриев Г.А. К вопросу о серорезистентности при сифилисе // Consilium Medicum. – Москва. – 2003. – № 5(3). – С. 152-154.
16. Дубок В.А., Шинкарук А.В. Классификация биологических свойств неорганических биоматериалов как основа их усовершенствования и применения // Матер. научово-практич. конф. «Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології», (21-23 листопада 2007 р.). – Київ, 2007. – С. 24.
17. Заболотный Д.К., Маслаковець П.П. Наблюдения над движениями и склеиванием бледной спирохеты (*Spirochaeta pallida*) // Русский врач. – 1907. – № 11. – С. 361.
18. Киселева Г.А., Ткачев В.Н., Беднова В.Н. Сравнительное изучение чувствительности и специфичности трех иммуноферментных тест-систем, предназначенных для выявления иммуноглобулинов класса M к возбудителю сифилиса // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 4. – С. 6-7.
19. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию (пер. с японского). – Москва, Бином. – 134 с.
20. Кузнецова К.В., Михайлов К.Ю., Юхин Ю.М. Термическое превращение формиатов висмута / Тез. Док. Второй Всероссийской конференции по наноматериалам. – Новосибирск 13-16 марта 2007. – С. 183.
21. Мавров Г.І. Серорезистентний сифіліс: діагностика, лікування, профілактика (методичні рекомендації). – Харків. – 2002. – 19 с.
22. Мавров И.И. Половые болезни (руководство для врачей). – Харьков, 2002. – 788 с.
23. Маслов П.Е., Петрушевский С.И., Белякова А.Г. Новый русский водорастворимый препарат висмута – пентабисмол в лечении сифилиса // Вестник дерматологии и венерологии. – 1957. – Т. 31, № 3. – С. 32-35.
24. Машковский М.Д. Лекарственные средства // 14 изд., Москва: Новая Волна, 2000. – 608 с.
25. Милич М.В. Эволюция сифилиса. – Москва: Медицина, 1987. – 158 с.
26. Михайлов К.Ю. Физико-химические свойства и термические превращения лауратов висмута: Авт. дис.... канд. физ.-мат. наук. – Новосибирск, СибУПК. – 2005. – 25 с.
27. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине – первые шаги // Вісник фармакології і фармації. – 2007. – № 12. – С. 5-13.
28. Мыскин В.С., Лосева О.К., Катунин Г.Л. Серорезистентность при сифилисе в практике дерматовенеролога // Заболевания, передаваемые половым путем. – Москва, 2003. – № 2. – С. 24-26.
29. Назаров П.Г., Старченко М.Е., Касаткин Е.В. и др. Новая концепция формирования серорезистентности при сифилисе // Вестник дерматологии и венерологии. – 1996. – № 6. – С. 17-19.
30. Нестеренко В.Г., Акобян В.А., Петренко Л.А. и др. Серорезистентность после лечения сифилиса: дюрантные пенициллины и новый серологический диагностический комплекс // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 4. – С. 12-16.
31. Пономаренко Н.М., Дерев'янко Л.А. Використання ІФА-IgM-тесту типу «захоплення антитіл» у клініко-серологічній оцінці немовлят від матерів з позитивними серологічними реакціями на сифіліс // Дерматовенерологія, косметологія, сексопатологія. – 2004. – № 3-4(7). – С. 252-255.
32. Популярная библиотека химических элементов (под редакцией И.В. Петрянова-Соколова). – Москва: Наука, 1977. – 332 с.
33. Потоцкий И.И., Богданович С.Н. Опыт сокращенного срока лечения заразных форм сифилиса // Врачебное дело. – 1968. – № 2. – С. 93-97.
34. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05. 2009 р.
35. Прохоренков В.И., Акобян В.А. Серорезистентность после проведенного лечения сифилиса: болезнь или состояние. Consilium Medicum, Москва, 2002. – № 4: 260-262.
36. Родионов А.Н. Сифилис: руководство для врачей, Санкт-Петербург, Изд-во Питер, 2000. – 288 с.
37. Розенфельд Л.Г., Дубок В.А., Брик А.Б., Шинкарук А.В. Биоактивный керамический нанокомпозит синтекость и перспективы его применения для пластики костной ткани // Мистецтво лікування. – 2008. – № 4(50). – С. 68-71.

38. Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекман І.С., Мовчан Б.О. Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику // Український медичний часопис. – 2008. – № 5(67). – С. 63-68.
39. Романова Н.В. Загальна та неорганічна хімія. – Київ: Перун, 2002. – 480 с.
40. Сергеєв Г.Б. Нанохимия. 2-е изд., испр. и доп., Москва: Изд-во МГУ, 2007. – 336 с.
41. Скороходов Л.Я. История русской медицины. – Ленинград, 1926. – 406 с.
42. Туркевич М.М. Властивості і будова пентабісмолу // Фармацевтичний журнал. –1963. –Т. 18. – С. 30-31.
43. Туркевич Н.М. Синтез пентабісмола // Медицинская радиология. – 1961. – № 6. – С. 24-25.
44. Туркевич Н.М. Комплексное соединение цитрата висмута с аммиаком // Украинский химический журнал. – 1949. – Т. 15, № 2. – С. 248-252.
45. Туркевич Н.М. Комплексные соединения висмута с цитратами // Украинский химический журнал Т. 15, № 2. – С. 253-257.
46. Тухтаев Р.К., Юхин Ю.М., Удалова Т.А. и соавт. Химия твердого тела: монокристаллы, наноматериалы, нанотехнологии / Тез.докл. IX международной научно-практической конференции. – Кисловодск-Ставрополь, СевКавГТУ, 2009. – С. 427.
47. Фигуровский Н.А. Открытие элементов и происхождение их названий. – Москва: Наука, 1970. – 204 с.
48. Фракасторо Д. О сифилисе (перевод с итальянского). – Москва: Изд-во Медгиз, 1956. – 286 с.
49. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи // М.: Медицина. – 1986. – 300 с.
50. Чеботарев В.В., Земцов М.А., Павлик А.В., Чеботарева Н.В. Проблема серорезистентности у больных сифилисом, леченных по современным методикам // Клиническая дерматология и венерология. – Москва. – 2006. – № 2. – С. 101-106.
51. Чекман І.С., Дорошенко А.М., Загородній М.І. (2009) Металічні наноскорини – експериментально-клінічні основи // Український медичний часопис. – 2009. – № 70(2). – С. 99-103.
52. Чимитова И.А. Серорезистентный сифилис и обоснование применения цефалоспорина III поколения цефтриаксона в лечении этого состояния: Автореф. дисс....канд.мед.наук. – Москва. – 2000. – 22 с.
53. Юхин Ю. М., Даминова Т. В., Афонина Л. И. и соавт. Синтез соединений висмута (III) для медицины // Химия в интересах устойчивого развития. – 2004. – Т. 12, № 3. – С. 401-408.
54. Юхин Ю. М., Михайлов К. Ю., Бахонов Б. Б. и соавт. Синтез оксогидроксолаурата висмута (III) // Химия в интересах устойчивого развития. – 2004. – Т. 12, № 3. – С. 409-415.
55. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Милovidova Е.В. К проблеме серорезистентности: теория и практика // Сб.науч.работ «Проблемы дерматовенерологии и косметологии на рубеже ХХI века». – Владивосток. – 2001. – С. 97-101.
56. Asterita Mary Frances. Physical exercise, nutrition and stress // Praeger Publishers. – 1986. – 216 p.
57. Bonamigo R.R., Leite C.S., Wagner M., Bakos L. Rosacea and Helicobacter pylori: interference of systemic antibiotic in the study of possible association // J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol. – 2000. – Vol. 14. – P. 424-425.
58. Briand G.G., Burford N., Cameron T.S. et al. Defining and controlling the aminoethanethiolate chemistry of bismuth(III): Synthesis and comprehensive characterization of the homologous thiolatobismuth series. // J. Am. Chem. Soc. – 1998. – Vol. 120. – P. 11374-11379.
59. Cantos G., Barbieri C.L., Lacomini M. et al. Synthesis of antimony complexes of yeast monnan and mannan-derivatives and their effect on leishmanis-infected macrophages // Biochem. J. – 1993. – Vol. 289. – P. 155-160.
60. Caruthers S.D., Wickline S., Lanza G. Nanotechnological applications in medicine // Curr. Opin. Biotechnol. – 2007 – Vol. 18, № 1. – P. 26-30.
61. Chan T.L., Tiago M., Kaxiras E., Chelikowsky J. Size limits on doping phosphorus into silicon nanocrystals // Nano Lett. – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 596-600.
62. Fang J., Stokes K.L., Zhou W.L., Murray C.B., O'Connor C.J. Nanometer-sized Bismuth Crystallites Synthesized from a High-temperature Reducing System // Mat. Res. Soc. Symp. Proc. – V. 676. – 2001. – Materials Research Society. P. Y 8. 9. 1 – Y 8. 9. 6.
63. Garcia M.A., Merino J., Fernandez Pinel E. et al. Magnetic properties of ZnO nanoparticles // Nano lett. – 2007. – Vol. 7, № 6. – P. 1489-1494.
64. Garitaonandia J.S., Insausti M., Goikolea E. et al. Chemically induced permanent magnetism in Au, Ag, and Cu nanoparticles: localization of the magnetism by element selective techniques // Nano Lett. – Vol. 8 № 2. – P. 661-667.
65. Gordon A.T., Lutz G., Boninger M., Cooper R. Introduction to nanotechnology: potential applications in physical medicine and rehabilitation // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2007. – Vol. 86, № 3. – P. 225-241.
66. Greenwood N.N., Earnshaw A. Chemistry of the elements // 2nd edn. Reed Educational and Professional Publishing Ltd. – 1997. – 553 p.
67. Jain K.K. Applications of nanobiotechnology in clinical diagnostics Clin. Chem.– 2007. – Vol. 53, № 11. – P. 2002-2009.
68. Jia R. R., Wu C. P., Yang Y. X. et al. Preparation of new amino acid complex nanoparticles of bismuth and leucine // Nano Lett. – 2005. – Vol. 28 – P. 409-412.
69. Kopf-Mair P., Klapotka T. Antitumor activity of some organometallic bismuth(III) thiolates // Inorg. Chem. Acta. – 1988.– Vol. 152. – P. 49-52.

70. Lambert J.R. Pharmacology of bismuth-containing compounds. // Rev. Infect. Dis. – 1991. – Vol. 13 (Suppl. 8). – P. 691-695.
71. Laurent S., Forge D., Port M. et al. magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterization, and biological applications // Chem. Rev. – 2008. – Vol. 108, № 6. – P. 2064-2110.
72. Laval J.M., Mazeran P., Thomas D. Nanobiotechnology and its role in the development of new analytical devices // Analyst. – 2000. – Vol. 125, № 1. – P. 29-33.
73. Li Y., Wang J., Deng Z., Wu Y. et al. Bismuth Nanotubes: A. Rational Low-Temperature Synthetic Route // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – Vol. 123. – P. 9904-9905.
74. Lok C.N., Ho C.M., Chen R. et al. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities // J. Biol. Inorg. Chem. – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 527-534.
75. Megraud F. Basis for the management of Drug-resistant Helicobacter pylori infection // Drugs. – 2004. – Vol. 64. – P. 1893-1904.
76. Peek L.J., Middaugh C., Berkland C. Nanotechnology in vaccine delivery // Annu. Drug Deliv. Rev. – 2008. – Vol. 60, № 8. – P. 915-928.
77. Rebora A., Drago F. Helicobacter pylori and rosacea // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2000. – Vol. 43, № 5. – P. 884.

**НАНОМЕДИЦИНА: НОВЫЕ
НАПРАВЛЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ. ПЕРСПЕКТИВЫ
ПРИМЕНЕНИЯ НАНОВИСМУТА
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ПОЗДНИХ ФОРМ СИФИЛИТИЧЕСКОЙ
ИНФЕКЦИИ**

**В.І. Степаненко, І.С. Чекман,
Б.Т. Глухенький, Р.Л. Степаненко,
Т.С. Коновалова, А.Ю. Туркевич,
П.П. Рижко**

Резюме. В статье обобщены литературные данные в отношении физических и химических свойств висмута, а также фармакологических свойств лекарственных препаратов содержащих соли висмута при их применении в терапии некоторых кожных заболеваний и сифилитической инфекции. Проведено обзор методов синтеза наночастиц висмута и их биологической активности. Рассматриваются перспективы применения в дерматологической и сифилидологической практике новых фармацевтических препаратов содержащих наночастицы висмута.

Ключевые слова: висмут, нановисмут, синтез, физиологическая роль, фармакологическая активность, применение в дерматологии и сифилидологии.

**NANOMEDICINE: NEW WAYS
OF FUNDAMENTAL RESEARCH.
NEW THERAPEUTICAL WAYS
OF TREATMENT OF NANOBISMUTH
IN COMPLEX TREATMENT
OF LATE SYPHILITIC
INFECTION**

**V.I. Stepanenko, I.S. Chekman,
B.T. Glushenkiy, R.L. Stepanenko,
T.S. Konovalova, A.U. Tyrkevich,
P.P. Rychko**

Resumé. Literary data regarding physical and chemical properties of bismuth and pharmacological properties of drugs which contains of bismuth salts in treatment of some dermatological diseases and syphilis infection were summarized. Was summarized methods of synthesis nanobismuth and its biological activities. Examined future perspectives of using new drugs contains of nanobismuth in dermatological practice.

Keywords: bismuth, nanobismuth, synthesis, physiological role, pharmacological activities, use in dermatology and syphilidology.

НЕМНОГО О ПРОЙДЕННОМ ПУТИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБОЙ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 20 ЛЕТ НЕЗАВИСИМОСТИ И НЕКОТОРЫЕ СООБРАЖЕНИЯ О БУДУЩЕМ

В.Н. Волкославская

ГУ «Інститут дерматології і венерології НАМН України»

Глубокоуважаемые коллеги!

Наш журнал открыт для дискуссий. Мы живем в эру перемен. Хочется подвести некоторые итоги организационных усилий ученых, работников МЗ Украины, главных специалистов областного уровня за последние 20 лет.

Статья Радионова В.Г. посвящена актуальному вопросу реорганизации дерматовенерологической службы, однако в статье очень мало дальних предложений по реорганизации таковой. Больше эмоциональных всплесков. Начну с того, что у меня вызвало неприятие и даже возмущение. Дерматовенерологическая служба, в основе которой лежит диспансерный метод, как ни одна другая всегда была строго регламентирована. Лечение больных ИППП осуществлялось во все времена по Инструкциям, в составлении которых коллегиально участвовали видные ученые Советского Союза и Украины. Поэтому в 1991 г., после приобретения Украиной независимости, служба не распалась и работала довольно четко. Был издан Приказ МЗ Украины № 207 от 30.12.1992 г. «Про організацію дерматовенерологічної допомоги населенню України», в котором были представлены инструкции по диагностике и лечению сифилиса (все формы), в том числе и поздних форм сифилиса; приведены положения об областном, городском, районном КВД; о кабинете анонимного лечения и обследования больных кожными и венерическими болезнями. Приводился перечень обязательного оборудования КВД и т.д., дан перечень кожных и венерических заболеваний, лечение которых рекомендуется проводить в условиях дневного посещения больных и т.д. Лабораторную диагностику сифилиса осуществляли согласно приказа МЗ Украины № 204 от 29.12.1992 г. «Про організацію лабораторної

діагностики сифілісу в Україні», а также приказа № 21 от 30.01.1997 г. «Про внесення змін...». В 1998 г. был издан приказ МЗ Украины № 92, в котором утверждался План мероприятий по обеспечению выполнения Постановления Кабинета Министров Украины от 23.03.98 г. № 357 «Про комплексні заходи для запобігання розповсюдженню хвороб, що передаються статевим шляхом». План обязывал МЗ и областные администрации Украины создать Межведомственный координационный совет по борьбе с распространением ИППП на уровне Украины и областей, предполагал разработку высокочувствительных тест-систем, подготовку кадров и т.д. Можно написать о приказах целую сагу. Мы должны быть благодарны таким ученым как профессор Коляденко В.Г., профессор Мавров И.И., профессор Глухенький Б.Т., профессор Калюжная Л.Д., руководителям областного звена Рыжко П.П., Хара А.И., Каденко О.А. и многим многим другим ученым и практикам Украины за создание самих приказов, за реализацию их на местах.

Жизнь требовала усовершенствования методов диагностики ИППП и было создано в 2000 г. пособие «Унификация лабораторных методов исследования в диагностике болезней, передающихся половым путем», под редакцией профессора Мавров И.И., широко внедрявшееся в стране.

Во втором десятилетии нашей независимости начиная с 2000 г. ученые Украины и ведущие областные внештатные специалисты дерматовенерологи постоянно обменивались накопленным опытом в диагностике, лечении и профилактике тяжелых дерматозов и ИППП. Использовали опыт изложенный в Европейском пособии по лечению

заболеваний, передаючихся половим путем (2001 г.).

Накопленый опыт позволил прийти к заключению, что лечение бензатинбензилпенициллином хорошо зарекомендовало себя у больных первичным, вторичным свежим сифилисом, в то время как лечение больных вторичным сифилисом с давностью инфекции более 6 месяцев и ранним скрытым сифилисом часто было неэффективно. Поэтому ученые искали лучшие методы терапии, широко обменивались опытом. Накапливается опыт лечения новорожденных, больных ранним врожденным сифилисом (манифестным или скрытым), бензилпенициллина натриевой солью. Идут поиски альтернативных методов лечения антибиотиками, обладающими противотрепанемной активностью: тетрациклин, доксициклин, эритромицин, кларитромицин, цефттриаксон, ампициллин, оксациллин. В рамках программы *Establishment of a network for aspects of Sexual and Reproductive Health and Rights in Countries of Central and Eastern Europe* в 2007 г. были разработаны «Протоколы лабораторной диагностики инфекций, вызванных *Neisseria gonorrhoeae*» и в 2008 году разработаны методические рекомендации «Протоколи лабораторної діагностики сифілісу в країнах східної Європи», в разработке которых участвовали представители ряда стран Европы: Украина, Российская Федерация, Эстония, Венгрия, Великобритания, Швеция и США.

В ГУ «Інститут дерматології і венерології АМНУ» было проведено ряд научно-исследовательских работ по изучению уровня заболеваемости дерматозами и ИППП в регионах Украины, изучению влияния экологических факторов, в том числе последствий аварии на ЧАЭС, дерматовенерологических аспектов эпидемии ВИЧ/СПИДА, диспансеризации больных тяжелыми дерматозами и др. Все эти работы выполнялись в тесном содружестве с областными кожно-венерологическими диспансерами и кафедрами дерматовенерологии Украины и были широко представлены в научной печати.

Несколько слов о стандартах и протоколах. Стандарты диагностики и лечения инфекций, передающихся половым путем и заболеваний кожи были утверждены приказом МЗ Украины № 286 от 07.06.2004 г. Форму стандартов разработал и утвердил Украинский институт общественного здоровья. Всего утверждены стандарты на 20 нозологических форм ИППП и 51 форму дерматозов.

В стране сейчас действуют Протоколы оказания медицинской помощи больным дерматозами и ИППП (приказ № 312 от 08.05.2009 г.). При составлении последних учитывался опыт европейских коллег, Российских и Американских ученых. Утверждение протоколов и стандартов длительный процесс и большая заслуга принадлежит не только авторам, но и республиканским дерматовенерологам: профессору Калюжной Л.Д., профессору Андрашко Ю.В., к.м.н. Деревянко Л.А., профессору Степаненко В.И. Известно, что протоколы и стандарты должны обновляться хотя бы один раз в 3-5 лет. В соответствии с приказом МОЗ Украины завершается работа по созданию *Guidelines* по профилактике, диагностике и лечению акне, псориаза и атопического дерматита. Пусть каждая профильная кафедра накапливает соответствующий опыт на достаточной группе больных и ее опыт обязательно учтут.

Ваше беспокойство о раннем выявлении больных лимфомами понятен. Мы также придерживаемся точки зрения, что повышение уровня диагностической работы, в том числе с максимальным использованием морфологических и иммуноморфологических методов исследования, внедрение молекулярно-генетических методов диагностики ранних стадий злокачественных лимфом кожи (ЗЛК) и оптимизация терапии ЗЛК на ранних стадиях развития заболевания возможно в учреждениях дерматовенерологического профиля с использованием всего спектра фармакологических и физиотерапевтических методов. Однако в институтах последипломного образования должны действовать тематические программы по вопросам диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных ЗЛК. На этих циклах должны быть четко расписаны методы терапии 1, 2 стадии ЗЛК и уже конечно врачи должны знать, что более тяжелые стадии заболевания подлежат лечению в онкодиспансерах. Сейчас у многих дерматовенерологов интерес к оперативному лечению доброкачественных опухолей кожи и невусов, а также предраковых и злокачественных пухолей. Полагаю, что эти врачи должны получить сертификаты хирурга и только потом браться за серьезные операции.

В Украине действуют медико-генетические центры и консультации в городах: Винница, Донецк, Днепропетровск, Житомир, Запорожье, Ивано-Франковск, Киев, Кривой Рог, АР Крым, Луцк, Львов, Николаев, Одесса, Полтава, Ровно, Сумы, Тернополь, Харьков. Потому больных с наследственными заболеваниями следует обследовать в этих учреждениях и это облегчит диагно-

стисту, наблюдение, лечение пациентов. Думаю, что в г. Луганське также нужно открыть медико-генетический центр.

На последнем совещании дерматовенерологических служб СНГ (6 июня 2011 г., г. Санкт-Петербург) мы еще раз убедились, что страны с переходной экономикой по-прежнему сохранили диспансеры. В Российской Федерации декларируются «равные условия для всех россиян, качество медицинской помощи и безопасность». Активно работает 219 диспансеров, 3189 отделений и кабинетов, 3 НИИ. Обслуживание больных осуществляется более 15000 коек. В стране работает более 40 специализированных подростковых центров. Государство, в рамках Федеральной целевой программы, выделило большие средства на оборудование таких центров, и они играют значительную роль в снижении заболеваемости и воспитании молодежи. У руководителей государства не вызывает сомнения, что дерматовенерологические заболевания социально значимы, и потому эти заболевания вошли в несколько Государственных целевых программ, благодаря которым регионы РФ получают солидные субсидии на дерматовенерологические учреждения. Врачи проходят обязательную аккредитацию, но ликвидировано лицензирование.

В богатом нефтью Азербайджане 70% дерматовенерологических учреждений – государственные. То же в Казахстане, Узбекистане и др.

Как я вижу наши ближайшие задачи

1. Мы должны добиться создания Государственных целевых программ, в которых будет предусмотрено переоснащение дерматовенерологических учреждений и крупных центров.

2. Создание новых Guidelines, протоколов и стандартов требует чтобы каждая кафедра накапливала свой клинический опыт на достаточном уровне доказательности

3. При принятии судьбоносных для населения решений руководители Кабинета Министров, МЗ Украины должны учитывать низкую социальную защищенность подавляющей части населения Украины. Лечение хотя бы одного члена семьи ложится на бюджет семьи тяжелым временем из-за высокой стоимости лекарств, услуг.

4. Руководители государственных учреждений должны нести серьезную ответственность за целевое использование бюджетных средств, повышать реально, а не формально свои знания по управлению и организации здравоохранения. Важная роль принадлежит планированию, противоэпидемической работе, контролю за ходом выполнения планов, выбору лучших качественных показателей.

5. Прежде всего ученые и руководители кожно-венерологической службы на местах должны уважать тяжелый труд друг друга, уважать опыт своей страны и помнить, что «ломать – не строить».

РЕПЛИКА ПО ПОВОДУ ПУБЛИКАЦИИ В.Г. РАДИОНОВА «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА СЕГОДНЯ. А ЗАВТРА?» В МАТЕРИАЛАХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «НОВЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ ПРОГРАММЫ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ» (04.04.11, Г. ХАРЬКОВ)

(Дermatologія та венерологія, 2011, № 2 (52), с. 219-220)

Я.Ф. Кутасевич

Трудно не согласиться с автором публикации по поводу того, что дерматологическая служба многие годы нуждается в реформировании. Но несколько странно, что по этому поводу сетует человек, который практически весь этот период был в числе руководителей: и членом Президиума Ассоциации дерматологов, венерологов и косметологов, и совмещал должности руководителей кафедры и диспансера. Казалось бы, вот и карты в руки, а затем положительный пример реформирования можно было бы распространить на всю страну.

Что касается стандартов лечения, то это чрезвычайно большая, кропотливая и ответственная работа, в чем все мы, в том числе и автор публикации, смогли убедиться, будучи членами рабочей группы по подготовке первого этапа разработки стандартов – написания «Настанов....» по диагностике и лечению атопического дерматита, угревой болезни, псориаза. Дело в том, что эти документы не просто демонстрация знакомства с современным состоянием вопроса, не обзор литературы, а руководство к действию, причем в случае стандартов это действие должно быть

гарантировано для каждого больного, в том числе и с материальной точки зрения. Стандарты должны неукоснительно исполняться и соответственно должны быть обеспечены всеми условиями для их выполнения. Сегодня эта работа проводится в первую очередь по тем нозологическим формам, которые были признаны экспертами наиболее актуальными. В дальнейшем, я думаю, речь будет идти о таких аллергодерматозах, как дерматиты, экзема и др.

Что же касается стандартов, о которых идет речь в публикациях, то они готовились много лет назад в соответствии с требованиями Украинского института общественного здоровья на тот период времени, затем долго согласовывались меняющимися специалистами МОЗ и сегодня даже по форме не могут соответствовать времени. Несомненно следует эту работу проводить, она нужна не только пациенту и практическому врачу, а без стандартов совершенно невозможно введение страховой медицины. Сегодня наши эксперты уже знакомы с требованиями к этой работе. Неплохо было бы, если бы они еще не называли лимфомы кожи ретикулезами (термином более чем 30-летней давности). Причем, в данном случае, не только «игра» терминов, а изменение представления о сути заболевания. И при всем уважении к памяти наших корифеев, хотелось бы пользоваться и более свежими данными. Тогда было бы понятно, что многие лимфомы кожи (за небольшим исключением, например, по любимой автором публикации терминологии, «ретикулосаркоматоза»), относятся к лимфомам с низкой степенью злокачественности и по мнению зарубежных авторов, в частности, Скандинавского центра по лечению грибовидного микоза и наших скромных наблюдений, рано начатая интенсивная полихимиотерапия, применяемая обычно для лечения лейкозов и нодальных лимфом, дает результаты хуже, чем проведение менее интенсивных курсов лечения с использованием цитостатиков, не вызывающих резкого угнетения лейкопоэза (проспидин, винкристин, винblastин и др.). Это связано с тем, что указанная терапия в силу значительного числа осложнений, в том числе быстро развивающейся лейкопении, быстрого распада больших по объему опухолевых элементов, что вызывает значительную интоксикацию, создает обширные ворота для вторичной инфекции и развития сепсиса, и др.

Поскольку мы в повседневной практике сталкиваемся в основном с лечением наиболее тяжелых больных, я думаю, что нам позволено высказать свое мнение, даже если оно не вызовет

восторга у автора статьи (не нужно «восторгов», а нужны дела, желательно полезные) по поводу того, где должны лечиться больные с лимфомами кожи. Лимфома кожи не должна лечиться любым врачом дерматовенерологической сети, у него для этого нет ни условий, ни соответствующей подготовки. Я думаю, что у нас, так же как в Европе и США, должны быть центры по лечению лимфом, где будет концентрироваться, к счастью, не очень большое количество больных лимфомами кожи. В этих центрах должен быть обеспечен весь спектр диагностических приемов (томография, исследование стернальной пункции, гистологическое исследование кожи и лимфоузлов, включающее типирование клеток и др.), что позволит определить объем и сроки проведения необходимого лечения. Лечение больных (имеется ввиду химиотерапия, лучевая терапия) должны проводиться при пребывании таких больных в боксированных палатах, а не в общих палатах с дерматологическими больными, имеющими соответствующую обсемененность кожи, даже в случае отсутствия нарушения ее целостности. И тогда будут лучшие результаты и будут «восторги» от них, а не от приказов. В то же время, несомненна велика роль дерматологов в диагностике лимфом кожи, которые на ранних этапах имеют сходство с целым рядом дерматозов. Не случайно для эритематозно-инфилтративной стадии грибовидного микоза (Т-клеточные лимфомы кожи) выделяют такие клинические формы как: экзематоидная, псориазiformная и папасориазiformная. При этом существуют клинические признаки (интенсивный некупирующийся зуд, своеобразная, с кирпичным оттенком, неравномерной интенсивности окраска очагов поражения, неравномерная инфильтрация этих очагов, резистентность к терапии, данные семейного анамнеза и др.), которые позволяют заподозрить лимфому кожи и соответствующим образом обследовать больного. Вероятно, все это требует соответствующих методических изданий для дерматологов. Издание подобных материалов, конечно, задача как научных коллективов, так и организаторов здравоохранения.

В заключение, не хочется в стиле обсуждаемой статьи, спрашивать: «А суды кто?». Хочется, чтобы у нас были настоящие, приносящие пользу больным и удовлетворение от работы медперсоналу, реформы. Но для этого, мне кажется, нужно начинать, прежде всего, с себя. Каждый должен ответить за свой личный вклад в эти реформы. А призывов и деклараций уже было достаточно.

АСИМПТОМНЫЙ СИФИЛИТИЧЕСКИЙ МЕНИНГИТ В СТРУКТУРЕ СОВРЕМЕНОГО СИФИЛИСА

Э.Л. Баркалова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. В работе изучены клинико-лабораторные показатели 27 больных скрытым сифилитическим менингитом. Большинство пациентов это репродуктивное и трудоспособное население. Скрытый сифилитический менингит в 60% случаев развивается на фоне ранее перенесенного сифилиса, прошедшего дюрантными препаратами пенициллина. Субъективная симптоматика в 70% характеризуется астеноневротическим синдромом. При исследовании ликвора наиболее информативными являются: плеоцитоз, реакция иммунофлюоресценции с цельным ликвором и иммуноферментный анализ.

Ключевые слова: асимптомный сифилитический менингит, клинико-лабораторные показатели.

ВСТУПЛЕНИЕ

Современные сведения о частоте поражения нервной системы при сифилисе варьируют в широких пределах – от 22 % до 70 % [3, 5, 6]. Ключом к пониманию патогенеза нейросифилиса (НС) является концепция нейроинвазии и очищения. Treponema pallidum (T. pall.) проникает в центральную нервную систему (ЦНС) на ранних этапах болезни: у 70 % больных ранним сифилисом в спинномозговой жидкости (СМЖ) выявляются плеоцитоз, повышение концентрации белка, положительная реакция Вассермана. В более поздних стадиях сифилиса изменения в ликворе, а также T. pall. выявляются реже. Эти данные послужили основой для утверждения, что у некоторых больных в результате иммунного ответа наступает очищение ликвора и ЦНС от T. pall. В своем классическом труде по НС Н. Mérigit и соавт. [9] утверждают, что в результате нейроинвазии могут быть три исхода: 1) спонтанное разрешение без вовлечения воспалительного механизма; 2) транзиторный менингит, который тоже разрешается спонтанно; 3) персистирующий менингит, возникающий вследствие того, что очищения ЦНС от возбудителя не происходит. Все эти случаи классифицируются как «бессимптомный нейросифилис» и у таких больных повышен риск последующего развития симптоматического НС [8, 10].

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических и лабораторных показателей больных скрытым сифилитическим менингитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положено клинико-лабораторное обследование 27 больных скрытым сифилитическим менингитом (ССМ), находившихся на лечении в ГККВД № 1 г. Донецка за период с 2007 по 2010 гг., которые составили основную группу.

В контрольную группу вошли 20 больных сифилисом, без сопутствующих неврологических заболеваний, которым производилась диагностическая спинномозговая пункция.

При обследовании пациентов использовались методы физического, инструментального и лабораторного исследований. Диагноз сифилиса устанавливается с учетом анамнеза, эпидемиологического, клинического и лабораторного обследований и подтверждался комплексом серологических реакций (КСР): реакция связывания комплемента с кардиолипиновым и трепонемным антигенами, микрореакция преципитации (МРП), а также реакция иммунофлюоресценции (РИФ) и реакцией иммобилизации бледных трепонем (РИБТ). Диагноз ССМ устанавливается на осно-

вания отсутствия органической неврологической симптоматики и наличия специфических изменений в спинномозговой жидкости. Производился клинический анализ ликвора, с оценкой цитоза, количества белка и постановкой реакции Панди, а также КСР с кардиолипиновым и трепонемными антигенами в разведениях 0,1; 0,25; 0,5; МРП; РИФ с цельным ликвором; РИБТ, ИФА

Люмбальная пункция и исследование СМЖ у больных сифилисом, проводилось согласно приказа МЗ Украины № 286 от 07.06.2004 г.

Серологические исследования крови и ликвора проводились по стандартным методикам согласно приказа МЗ Украины № 204 от 29.12.1992 г.

При исследовании СМЖ оценивался цвет, прозрачность, количество клеток и их состав, выполнялась реакция Панди. Содержание белка определялось стандартным методом с сульфосалициловой кислотой. Подсчет дифференциальных клеточных элементов в 1 мм³ СМЖ осуществлялся в камере Фукс-Розенталя. Данные исследования проводили согласно ныне действующему приказу МЗ СССР № 290 от 11.04.1972 г.

Обработка результатов проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ Windows. Вычисляли значение средней арифметической (M) и ошибку средней арифметической (m).

РЕЗУЛЬТАТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные пациенты со ССМ были в возрасте от 23 до 77 лет. Средний возраст составил $42,3 \pm 11,1$ лет. Из представленной табл. 1. видно, что 70,37% больных находилось в возрастном диапазоне от 20 до 50 лет. Из чего следует, что большинство из них это репродуктивное и трудоспособное население. По половой принадлежности больные разделились следующим образом: 15 (55,56 %) мужчин и 12 (44,44 %) женщин. Работающих и неработающих было поровну, пенсионеров – 3 человека.

Больше половины больных ССМ имели стабильное семейное положение: 8 (33,33 %) в официальном и 5 (18,52 %) в гражданском браке.

При изучении причин госпитализации установлено, что 8 (29,63 %) пациентов были выявлены при прохождении клинико-серологического контроля (КСК) по поводу ранее перенесенного сифилиса, двое привлечены к обследованию, как половые партнеры и один пациент обратился самостоятельно, в связи с наличием высыпаний. Четырнадцать больных (51,85 %) выявлены при плановой вассерманизации в различных соматических отделениях (табл.1).

Таблица 1

Характеристика больных скрытым сифилитическим менингитом

№	Признак	абс. кол-во	%
1.	Возраст, лет		
	20-30	5	18,52
	31-40	9	33,33
	41-50	5	18,52
	51-60	6	22,22
	61 и старше	2	7,41
2.	Профессиональная занятость		
	Работает	12	44,44
	Не работает	12	44,44
	Пенсионер	3	11,11
3.	Семейное положение		
	В браке	8	29,63
	Гражданский брак	5	18,52
	Не состояли в браке	10	37,04
	Разведены	2	7,41
	Вдова / вдовец	2	7,41
4.	Причины выявления больных		
	Положительные серологические реакции в соматических отделениях:	14	51,85
	- психиатрическом	1	3,70
	- нейрохирургическом	1	3,70
	- глазном	2	7,41
	- терапевтическом	3	11,11
	- инфекционном	1	3,70
	- гинекологическом, женской консультации	4	14,81
	- травматологическом	2	7,41
	При прохождении КСК	8	29,63
	При прохождении проф.осмотров	2	7,41
	Как половой контакт	2	7,41
	Самостоятельно	1	3,70

Таблиця 2

Сопутствующая патология

Сопутствующая патология	Основная группа	
	абс.	%
Урогенитальные инфекции	12	51,4
Алкоголизм, наркомания	11	45,7
Поражение зрительного тракта (неврит и частичная атрофия зрительного нерва, пресбиопия, ангисклероз и ангиопатия сетчатки, катаракта)	4	28,6
Сердечно-сосудистая патология (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, церебральный атеросклероз, вегето-сосудистая дистония)	4	22,8
Неврологическая патология (вследствие черепно-мозговых травм, токсическая энцефалопатия)	3	14,3
Гастроэнтерологическая патология (токсический гепатит, панкреатит, холецистит, спастический колит)	5	14,3
Психическая патология в анамнезе (острая реакция на стресс с эмоциональными расстройствами, делирий неясного генеза)	2	7,41
Поражение опорно-двигательного аппарата (остеохондрозы, черепно-мозговые травмы)	4	22,8

15 (55,56 %) обследованных ранее получали лечение по поводу сифилиса, но медицинская документация имелась только у девяти. Из них 12 человек курс лечения проходили в амбулаторных условиях дюрантными препаратами пенициллина. Стоит также отметить, что из всех ранее лечившихся – пять были сняты с КСК, а ССМ у них развился на фоне реинфекции.

Источник заражения установлен лишь у 2 больных, у 13 половые партнеры были обследованы и привлечены к курсу превентивного лечения в необходимых случаях. Таким образом, сроки и длительность течения заболевания установить практически невозможно.

Сопутствующие заболевания больных ССМ представлены в табл. 2. Преобладала урогенитальная патология, выявленная у 12 (44,44 %) пациентов.

Одним из предрасполагающих факторов поражения нервной системы является токсическое воздействие алкоголя и наркотиков. В нашем исследовании 9 (33,33 %) пациентов злоупотребляли алкоголем, наркотиками – 2 (7,41 %). Этот факт свидетельствует о необходимости более тщательного обследования нервной системы данного контингента.

Психические нарушения в анамнезе в виде делирия неясного генеза, острой реакции на стресс с эмоциональными расстройствами имелись у 2 (7,41 %) больных. Поражение зрительного тракта, в виде невритов и частичной атрофии зрительного нерва, пресбиопии, ангисклероз и ангиопатия сетчатки отмечены у 4 пациентов. Воз-

можно, эти нарушения вызваны воздействием бледной трепонемы на нервную систему и зрительные органы.

ССМ в исследуемой группе развился на фоне вторичного рецидивного сифилиса у 2 пациентов, раннего скрытого – у 1, позднего скрытого – у 3, серорезистентности – у 10, скрытого с неустановленным сроком заражения – у 12 больных, 4 из последних ранее лечились по поводу сифилиса, состояли на КСК и были сняты с учета, поэтому ССМ у них развился на фоне реинфекции.

Анализ данных (табл. 3) показывает, что у больных ССМ субъективная клиническая симптоматика отмечена 19 больными, что составило 70,37 %.

Таблица 3
Жалобы больных

Жалобы	Частота выявления	
	абс	%
Не предъявляют жалоб	8	29,63
Жалобы предъявляют на:	19	70,37
периодические головные боли	7	19,44
снижение остроты зрения	3	8,33
снижение остроты слуха	1	2,78
слабость	11	30,56
бессонницу	7	19,44
снижение памяти	3	8,33
потери сознания	1	2,78
шум в ушах	1	2,78
наличие высыпаний, выпадение волос	2	5,55
<i>Всего жалоб</i>	<i>36</i>	<i>100</i>

Среднее число жалоб, предъявляемых одним больным, составило – 1,3. Отдельно стоит сказать, что при первичном осмотре больные, как правило,

жалоб не предъявляли. При более детальном опросе выявлялись жалобы на слабость у 11, на периодические головные боли и бессонницу у 7, на снижение памяти у 3 пациентов. Данные жалобы характеризуют астеноневротический синдром.

При объективном исследовании органическая патология нервной системы, выявляемая в ряде случаев, была связана с сопутствующими неврологическими заболеваниями.

Мы провели оценку клинического, серологического и иммуноферментного исследования ликвора больных ССМ (первая группа) и сравнили с показателями ликвора больных сифилисом без сопутствующих неврологических заболеваний (вторая группа).

Среднее количество клеток в ликворе у больных со ССМ было $20,28 \pm 14,06$. У пациентов со скрытыми формами сифилиса этот показатель составил $4,2 \pm 0,3$, что соответствует норме (табл. 1).

Уровень белка в ликворе больных ССМ был $0,16 \pm 0,08$ г/л, что соответствует норме.

Показатели реакции Панди у пациентов первой группы составили $1,44 \pm 0,99$ и $0,8 \pm 0,05$ во второй группе.

Среднее значение КСР в основной группе составило $0,26 \pm 0,036$, а показатели РИФ находились в пределах резкоположительных результатов и составили $2,78 \pm 0,65$. В группе больных со скрытыми формами сифилиса КСР и РИФ ликвора были отрицательными у всех больных.

При более детальном изучении клеточного состава СМЖ (табл. 5) установлено, что у 11,11% первой группы количество клеток находилось в нормальном диапазоне. Однако, у 88,48% больных ССМ наблюдался выраженный плеоцитоз (более 10 клеток), причем у 10 больных он был выше 20 клеток с максимальными показателями 100 клеток в мм^3 . Следует заметить, что повышение количества клеток от 5 до 10 в мм^3 обнаружено у 40 % обследованных, у которых не был диагностирован НС (вторая группа). Нельзя исключить начинающееся сифилитическое поражение нервной системы, когда количество возбудителя в ликворе еще не достаточно для позитивации КСР и РИФ.

Концентрация белка в ликворе выше 0,4 г/л является одним из диагностических критериев НС. У 23 (85,18 %) обследуемых со ССМ уровень белка был в пределах нормы, у остальных он был в диапазоне от 0,4 до 0,6 г/л. Таким образом, у большей части больных показатели белка оставались в пределах нормы, а у остальных его количество было повышенено незначительно. Средняя концентрация белка ($0,16 \pm 0,08$ г/л) в этой группе не превышала нормативные показатели.

Отрицательная реакция Панди выявлена у 22,22 % пациентов первой и 65 % второй групп. Слабоположительные результаты (1+ и 2+) обнаружены у 59,26 % больных со ССМ и у 35 % с сифилисом. В то же время резкоположительные показатели (3+ и 4+) имелись у 18,52% пациентов со ССМ.

В результате исследования был выявлен отрицательные результаты КСР у 70,07 %, слабоположительные результаты у 14,81 % и резкоположительные лишь у 11,11 % больных со ССМ. В контрольной группе отрицательные показатели КСР зафиксированы у 100 % обследованных.

Таким образом, наши исследования подтверждают мнение других авторов о том, что отрицательные значения КСР не могут служить основанием для вердикта об отсутствии у больного НС [1, 3].

Более информативной при постановке диагноза НС является РИФ с цельным ликвором [1, 4]. Среди больных ССМ положительная реакция (2+) выявлена у 55,56% и резкоположительная – у 44,44%. У всех больных контрольной группы РИФ с ликвором была отрицательной либо слабо положительной (1+). Это свидетельствует о высокой специфичности данной реакции для диагностики НС.

При рассмотрении РИБТ стоит отметить, что лишь у 8 (29,63%) пациентов со ССМ реакция была до 50%, у остальных вовсе – отрицательной. Вполне вероятно, что подобный результат свидетельствует о недостаточной информативности данной реакции при исследовании ликвора у больных НС.

Результаты ИФА высоко коррелируют (0,9) с показателями РИФ с цельным ликвором. У всех 27 (100%) больных суммарный иммуноглобулин MG к tr.pall. был положительный.

Таблица 4

Общие показатели исследования ликвора

№	Группы больных	Цитоз, (кол-во в мм^3)	Белок, (г/л)	Реакция Панди, (+)	KCP, (+)	РИФ, (+)
1	1-я группа, n=27	$20,28 \pm 14,06$	$0,16 \pm 0,08$	$1,44 \pm 0,99$	$0,26 \pm 0,036$	$2,78 \pm 0,65$
2	2-я группа, n=20	$4,2 \pm 0,3$	$0,09 \pm 0,02$	$0,8 \pm 0,05$	0	0

Таблица 5

Показатели исследования ликвора

№	Показатели исследования ликвора	Групpies больных			
		ССМ, n=27		Скрытые формы сифилиса, n=20	
		абс	%	абс	%
1.	Кол-во клеточных элементов в 1 мм³				
	- до 5 клеток	3	11,11	12	60
	- 5-10 клеток	4	14,81	8	40
	- свыше 10 клеток	20	70,07	-	
2.	Кол-во белка, г/л				
	- до 0,4	23	85,18	18	90
	- 0,4-0,6	4	14,81	2	10
	- свыше 0,6	0		-	-
3	Показатели реакции Панди				
	- отрицательная	6	22,22	13	65
	- слабоположительная (1+;2+)	16	59,26	7	35
	- резкоположительная (3+;4+)	5	18,52	-	-
4	Показатели КСР				
	- отрицательный	20	70,07	20	100
	- слабоположительный (1+;2+)	4	14,81	-	-
	- резкоположительный (3+;4+)	3	11,11	-	-
5	Показатели РИФ с цельным ликвором				
	- отрицательная, слабо положительная (1+);	-	-	20	100
	- положительная (2+)	15	55,56	-	-
	- резкоположительная (3+;4+)	12	44,44	-	-
6	Показатели РИБТ				
	- отрицательная	19	70,37	20	100
	- до 50%	8	29,63	-	-
	- свыше 50%	-	-	-	-
7	Показатели ИФА (Ig MG к tr.pall)				
	- отрицательный	-	-	17	85
	- положительный	27	100	3	15

Таким образом, диагностика ССМ основывается на выявлении патологических изменений в СМЖ, которые могут варьировать от весьма значительных до минимальных. Сифилис относится к числу очень немногих инфекционных заболеваний, при которых наблюдаются воспалительные изменения ликвора, не сопровождающиеся клиническими симптомами менингита. Одним из самых надежных индикаторов активности НС является плеоцитоз. Нередко он выявляется раньше, чем положительные серологические тесты. Более достоверным критерием является сочетание этих

реакций с лимофцитарным плеоцитозом и повышением содержания белка в ликворе. Некоторые современные авторы сходятся во мнении, что плеоцитоз в ликворе наблюдается у большинства больных НС, хотя и не доказано, что частота этих изменений прямо коррелирует с интенсивностью воспалительного процесса [2]. По данным Красносельского Т.В. «Плеоцитоз при бессимптомных формах менингита выражен слабо. Уровень общего белка обычно возрастает незначительно, в большинстве случаев не превышает 0,45%. Глобулиновые реакции или дают отрицательный результат,

или наблюдается легкая опалесценция. Белковый коэффициент в пределах нормы. Отрицательные результаты серологических реакций со СМЖ наблюдаются у пациентов с минимальными изменениями в ликворе в ранней стадии заболевания. РИФ и РПГА при этом обычно позитивны» [4].

Действительно, в ряде случаев патологические изменения ликвора (особенно на ранних этапах заболевания сифилисом) являются единственным показателем поражения ЦНС, в том числе при такой форме, как ССМ. Именно недооценка этого факта, что воспаление мозговых оболочек может протекать вне клинической симптоматики, приводит к диагностическим ошибкам [2, 6, 9, 10].

ВЫВОДЫ

Подводя итоги, стоит отметить, что большинство больных со ССМ – это трудоспособное и репродуктивное население. Среди них мужчин в 1,25 раза больше, чем женщин, вероятно это связано с токсическим воздействием алкоголя и

наркотиков на нервную систему. В нашем исследовании 33 % больных злоупотребляли алкоголем, наркотиками – 7 %.

Более половины пациентов выявлены при вакцинации в соматических отделениях. 56 % ранее лечились по поводу сифилиса, но медицинская документация имелась только у 33 %. Из них 80 % курс лечения проходили в амбулаторных условиях дюрантными препаратами пенициллина. В 37 % случаев ССМ развился на фоне серорезистентности и в 19 % – на фоне реинфекции. Субъективная симптоматика в 70 % характеризовалась астеноневротическим синдромом.

При постановке диагноза ССМ наиболее информативными являются плеоцитоз, РИФ с цельным ликвором и ИФА. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что только комплексная оценка показателей ликвора дает возможность определить наличие и степень специфического поражения нервной системы при сифилисе.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баркалова Э.Л. Оценка показателей спинномозговой жидкости у больных нейросифилисом / Э.Л. Баркалова. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 1 (32). – С. 85-89.
2. Два случая нейросифилиса / Г.И. Мавров, Г.А. Дудаева, В.А. Савоськина и др. // Дерматология и венерология. – 2002. – № 3(17). – С. 63-64.
3. Китаєва Н.В. Актуальні проблеми сифілідології. Современные технологии диагностики сифилитической инфекции / Н.В. Китаєва, Н.В. Фриго, Л.Е. Мелехина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 5. – С. 51-59.
4. Красносельских Т.В. Нейросифилис // Суставной синдром в практике врача дерматовенеролога. Нейросифилис / Под ред. Е.В. Соколовского. – СПб: Сотис, 2001. – С. 72-269.
5. Мавров И.И. Характер и медико-социальные проблемы скрытого сифилиса / И.И. Мавров, Ю.В. Щербаков, В.В. Процак // Дерматологія та венерологія. – 2009. – № 1 (43). – С. 47-51.
6. Мавров И.И. Назревшие проблемы нейросифилиса / И.И. Мавров Г.А. Дунаева // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 1. – С. 89-91.
7. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении: руководство для врачей / А.В. Самцов, И.Н. Теличко, А.М. Иванов и др. / под ред. А.В. Самцова. – СПб.: Спец. Лит, 2006. – 128 с.
8. Современные проблемы ведения больных нейросифилисом // О.К. Лосева, А.В. Аншуков, С.А. Бахтин и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2007. – № 4. – С. 51-53.
9. Marra C.M. Neurosyphilis / C.M. Marra // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2004. – Vol. 4, T. 6. – P. 435-440.
10. Musher D.M. Neurosyphilis: diagnosis and response to treatment / D.M. Musher // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 47. – P. 900–902.

АСИМПТОМНИЙ СИФІЛІТИЧНИЙ МЕНІНГІТ У СТРУКТУРІ СУЧАСНОГО СИФІЛІСУ

Е.Л. Баркалова

Резюме. У роботі вивчені клініко-лабораторні показники 27 хворих на прихований сифілітичний менінгіт. Більшість пацієнтів – це репродуктивне й працев-

ASYMPTOMATIC SYPHILITIC MENINGITIS IN THE STRUCTURE OF MODERN SYPHILIS

E.L. Barkalova

Resume. The article presents the study of clinical and anamnestic features of 27 patients with asymptomatic syphilitic meningitis. The majority of the patients belong to

датне населення. Прихованій сифілітичний менінгіт у 60% випадків розвивається на тлі раніше перенесеного сифілісу, пролікованого пролонгованими пеніцилінами. Суб'єктивна симптоматика у 70% характеризувалась астено-невротичним синдромом. При дослідженні ліквору найбільш інформативними є: плеоцитоз, реакція імунофлюоресценції із цільним ліквором та імуноферментний аналіз.

Ключові слова: асимптомний сифілітичний менінгіт, клініко-лабораторні показники.

a reproductive and able-bodied population. In 60 % of the cases under study asymptomatic syphilitic meningitis develops against the background of syphilis sustained earlier and treated with repository medicine of penicillin. Subjective symptoms are characterized by an asthenoneurotic syndrome in 70% of the cases analyzed. At the study of liquor the most informative parameters are as follows: pleocytosis, immunofluorescence reaction with integral liquor and immune enzyme-linked immunosorbent assay.

Keywords: asymptomatic neurosyphilis, clinical and laboratory features.

Новини медицини

Сингапурские ученые создали антибактериальную кишечную палочку — камикадзе

Сингапурские ученые создали штамм кишечной палочки, способный распознавать и уничтожать распространенного возбудителя тяжелых внутрибольничных инфекций — синегнойную палочку, пишет The Scientist. По мнению авторов проекта, методику можно также применять для борьбы с другими микробами.

Pseudomonas aeruginosa (*синегнойная палочка*) зачастую поражает пациентов с ослабленным иммунитетом, вызывая тяжелый сепсис. Циркулируя в больницах, этот микроб приобрел устойчивость к большинству распространенных антибиотиков.

Исследователи из Технологического университета Наньян решили модифицировать для борьбы с синегнойной инфекцией непатогенный штамм кишечной палочки, являющейся нормальным компонентом микрофлоры кишечника.

Для этого в ДНК бактерии были встроены гены, в присутствии синегнойной палочки вырабатывающие специфичный в отношении нее токсин, после чего разрушающие клетку модифицированной кишечной палочки для выброса этого токсина.

Как рассказал руководитель исследования Мэтью Вук Чан (*Matthew Wook Chang*), в экспериментальных условиях «бактерия-камикадзе» подавляла рост синегнойной палочки на 90 процентов. По его словам, микробный «детектор» несложно изменить, «настроив» его на распознавание других бактерий, например, холерного вибриона.

Исследователи полагают, что разработанная ими кишечная палочка может назначаться в форме пищевого продукта, такого как йогурт. В настоящее время они проводят испытания препарата на животных.

Источник: medportal.ru

ПАТОМОРФОЗ КЛІНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ГЕНІТАЛЬНОМ ГЕРПЕСЕ, ХЛАМИДІОЗЕ И ТРИХОМОНОЗЕ

A.E. Нагорний

ГУ «Інститут урології НАМН України», Київ

ГУ «Інститут НАМН дерматології и венерології України», Харків

Резюме. Генітальний герпес, хламідіоз и трихомоноз подверглись определенному клініческому патоморфозу. Увеличилась частота атипичних и малосимптомных форм. Розроблені клініческі і лабораторні критерії діагноза різних форм герпеса хламідіоза і трихомоноза. Виявлені найбільш характерні клініческі форми і лабораторні маркери інфіковання. Опреділені фактори риска виникнення інфекції і наступного розвитку осложнень.

Ключові слова: герпес, хламідіоз, трихомоноз, кліника, патоморфоз.

ВСТУПЛЕНИЕ

При клинически выраженных случаях генитальный герпес (ГГ) обычно проявляется после 1–10-дневного инкубационного периода и отличается от последующих рецидивов более тяжелым и продолжительным (до трех недель) течением. Вероятность формирования рецидивирующей формы ГГ зависит от серологического типа ВПГ: при инфицировании гениталий ВПГ-1 рецидив в течение года возникает у 25% лиц, при ГГ, вызванном ВПГ-2, рецидивы возникают у 89% больных [1, 4, 5, 6]. По данным других авторов, инкубационный период герпетической инфекции колеблется от нескольких дней до трех недель (в среднем около недели) [7, 8, 9]. При генитальном герпесе излюбленной локализацией герпетических поражений у мужчин являются головка полового члена, крайняя плоть, тело полового члена, мошонка, бедра, ягодицы, у женщин – большие и малые половые губы, промежность, внутренняя поверхность бедер [10, 12, 13]. Хламидийная инфекция представляет собой весьма разнообразную группу болезней (более 20), вызванных представителями *Chlamydiales*. Ее значение в инфекционной патологии человека определяется длительным персистентным течением, постепенно развивающимся многоочаговыми поражениями мочеполовой системы и их медико-социальными последствиями [2].

При трихомонозе у 42% мужчин и 82% женщин имеют место воспалительные поражения половых органов с разнообразной симптоматикой и степенью остроты. У мужчин вовлекается мочеиспускательный канал (17%), предстательная железа, семенные пузырьки (11%), придатки яичек (5%). У женщин вовлекается цервикс (27%), вульва (15%), возникает восходящая инфекция мочевыводящих путей (18%), а также маточных труб и яичников (11%). У 58% мужчин и у 19% женщин трихомоноз протекает бессимптомно [3, 4].

МАТЕРИАЛЫ І МЕТОДЫ ІССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-эпидемиологический и лабораторный анализ случаев генитального герпеса был проведен при изучении 173 больных. Возраст больных колебался от 19 до 67 лет (в среднем $30,1 \pm 3,2$ года). Мужчин было 117 (67,6 %), женщин – 56 (32,4 %). Средний возраст мужчин превышал таковой у женщин на 5,6 лет (соответственно, $36,2 \pm 3,3$ и $29,6 \pm 1,9$ года; $p < 0,001$). Давность заболевания колебалась от 3 недель до 14 лет. Изучение генитальной хламидийной инфекции проводилось у 255 больных. Возраст больных колебался от 17 до 76 лет (в среднем $30,3 \pm 3,1$ года). Мужчин было 132 (51,8 %), женщин – 123 (48,2 %). Отмечены различия в среднем возрасте мужчин и женщин (соответственно, $35,4 \pm 3,5$ и $24,4 \pm 3,8$ года;

$p < 0,05$). Т.е. жінки з урогенітальним хламідіозом були в середньому молоді на 11 років. Давність захворювання становила від 1 місяця до 6 років. Для виявлення клініко-етіологічних особливостей трихомоноза були проаналізовані дані обследувань у 280 хворих на трихомоноз (148 чоловіків та 132 жінки, що становило, відповідно, 52,9% та 47,1%). Середній вік жінок становив 26,4 \pm 2,3 роки, а у чоловіків – 29,8 \pm 4,6 роки, т.е. жінки були молоді в середньому на 3,4 роки ($p = 0,05$).

Диагноз генітального герпеса ставився на основі анамнеза захворювання, типичних висипань, виявлення антигена ВПГ 2 типу в ІФА, в тест-системі «Герпескін» (Ніармедік плюс, Росія), а також з допомогою ПЦР (inhouse), з використанням праймерів, специфічних для *Herpes simplex*, тип 2 – 5'-GTACAGACCTTCGGAGG-3' та 5'-CGCTTCATCATGGGC-3' [11]. Використовували наступний режим амплифікації (40 циклів): 94°C – 30 с, 60°C – 40 с, 72°C – 50 с на амплифікаторі «Терцік» (Росія). Ампликон розміром 227 нуклеотидних пар виявляли електрофорезом в гелі агарози з этидієм бромідом. Серологічна діагностика генітального герпеса проводилась з допомогою кількісного виявлення IgG, IgM, IgA антител до *Herpes Simplex Virus 2* в сироватці та плазмі крові. Використовували імуноферментний тест-набір SERION ELISA classic, виробник ООО Вірион/Серіон (Вюрцбург, Німеччина). Лабораторна діагностика хламідіоза проводилась з допомогою цитологічної діагностики соскобів препаратів, окрашених в реакції прямої іммунофлуоресценції (ПІФ), а також імуноферментного аналізу (ІФА) та ПЦР. Використовувалися діагностичні системи: «Хламідоскрін» («Ніармедік», Росія), «Chlamydia DFA» («Санофи Диагностік Пастер», Франція), «Chlamydia Microplate EIA» («Санофи Диагностік Пастер», Франція). Для діагностики трихомонази також використовували діагностичні тест-системи «ЛАГІС» та ЗАО «ВСМ» (г. Москва). Для культурального дослідження використовували питательну среду, розроблену в ГУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», та среду IN Pouch (*Biomed Diagnostics, Inc. США*).

РЕЗУЛЬТАТИ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кліника генітального герпеса.

Первинний генітальний герпес виявлявся у 23 хворих з 280 (13,3 \pm 2,6%). Його клініка відрізнялася більш тяжким та тривалим течієм порівняно з рецидивами. Інкубаційний період длився 10,1 \pm 2,2 днів. Пациєнти отмічали загальну интоксикацію з температурою, слаботою, ознобом на фоні появи скупченості везикулярних висипань з серозним вмістом. **Наиболіші часті жалоби** – покрасніння та слизистих оболочок пологих органів, отечність тканин, ерозії різної величини, ощущення тяжести в області промежності. У чоловіків більше всіх поражалися крайнім підкімнатом, головкою полового члена та венечною бороздою. Рідко виявлялися висипання на тілі члена та в перигенітальній області, включаючи анус (табл. 1). У жінок поражалися полові губи, клітор та промежність. Рідко висипання виявлялися на слизистій оболочці влагалища та шейки матки. Інтенсивність місцевих симптомів при розвитку первинного генітального герпеса наростала до 10 днів. Везикулярні елементи еволюціонували до стадії вторинного пятна (епітелізація) від 8 до 19 днів.

В стадії рецидивів при генітальному герпесі виявлялися 122 пацієнта (70,5 \pm 3,5%). Изучення анамнеза показало, що після первинного герпеса рецидиви генітального герпеса наступали в 96 \pm 2,1% випадків, через 58,7 \pm 3,9 днів. У 33 з 122 (27,1 \pm 4,0%), то єсть більше ніж у четверти хворих, рецидиви супроводжувалися атипічними клінічними проявами – суд, боль, виділення, гіперемія – без наявності характерної везикуло-ерозивної висипання. Це довольно високий відсоток, який не отмічався в інших дослідженнях. Диагноз «рецидив генітального герпеса» ставився в цих випадках на основі наявності первинного типичного герпеса в анамнезі, характерних суб'єктивних ощущень та лабораторних критеріїв – обнаруженні ДНК вірусу з допомогою ПЦР та наявності IgA та IgM антител до антигенам *Herpes simplex*, тип 2 в сироватці крові в діагностично значимих кількостях (табл. 2).

Таблиця 1

Локалізація висипань при генітальному герпесу у 173 обслідованих больних (включаючи анамнез)

Анатоміческа зона	Дані	
	n	%
Мужчины		
Крайня плоть внутрі	33	28,2±4,2
Головка члена	25	21,4±3,8
Венечная борозда	22	18,8±3,6
Крайня плоть снаружи	19	16,2±3,4
Тело члена	13	11,1±2,9
Кожа вокруг генітальї	5	4,3±1,9
Всого	117	100
Женищы		
Большие губы	17	30,4±6,1
Малые губы	14	25,0±5,8
Клитор	12	21,4±5,5
Промежность	6	10,7±4,1
Кожа вокруг генітальї	4	7,1±3,4
Перианальная область	3	5,4±3,0
Всего	56	100

Таблиця 2

Лабораторные маркеры герпетической инфекции
при различных клинических формах генитального герпеса

Клиника	K-60	ПЦР +		IgG +		IgM +		IgA +	
		K-60	%	K-60	%	K-60	%	K-60	%
Типична сыпь (первичная)	23	23	100,0	11	47,8±10,4	19	82,6±7,9	22	95,7±4,3
Типичная сыпь (рецидив)	89	87	97,8±1,6	88	98,9±1,1	13	14,6±3,7	49	55,1±5,3
Атипичные симптомы (зуд, боль, выделения, гиперемия)	33	28	84,8±6,2	31	93,9±4,2	7	21,2±7,1	24	72,7±7,8
Ремиссия	28	6	21,4±7,8	26	92,9±4,9	2	7,1±4,9	13	46,4±9,4
Всего	173	144	83,2±2,8	156	90,2±2,3	41	23,7±3,2	108	62,4±3,7

При использовании лабораторных критериев определения ДНК вируса с помощью ПЦР и антител, принадлежащих к классам иммуноглобулинов А и М, показано, что минимальная клиническая симптоматика указывала на наличие репликативной фазы герпетической инфекции. При отсутствии минимальных клинических симптомов (ремиссия) частота обнаружения ДНК вируса снижалась в четыре раза, IgM антител снижалась втрое, а IgA антител почти вдвое. IgG антитела большей частотой выявлялись в разгар клинических проявлений рецидива генитального герпеса и со значительно меньшей частотой при первичной атаке генитального герпеса. Отмечено уменьшение титра этих антител по мере стихания клинически выраженного рецидива. Данное

обстоятельство подчеркивает важность правильной оценки врачом именно клинических симптомов в диагностике рецидивирующей герпетической инфекции (табл. 2). Применение комплексного метода обнаружения ДНК вируса и антител к вирусу герпеса позволяет подтвердить репликативную фазу герпетической инфекции больных, находящихся в фазе рецидива с атипичными симптомами, что подтверждает необходимость выделения данной клинической формы рецидива генитального герпеса. Симптом зуда и раздражения в области наружных половых органов в сочетании с выделением самого вируса простого герпеса указывает на наличие репликативной герпетической инфекции.

Таким образом, при локализации высыпаний на наружных половых органах, герпетические поражения могут носить типичный и нетипичный характер. В типичном варианте генитального герпеса – это множественные, мелкие, с четкими границами округлые эрозии; высыпные элементы быстро минуют везикулярную стадию, в которой эти элементы находятся от нескольких часов до нескольких суток. Проблема причастности вируса простого герпеса к развитию нетипичных для герпетических изменений слизистой гениталий остается до настоящего времени дискуссионной. В литературе можно встретить разное отношение авторов к этой проблеме. Считают, что «неспецифические» герпетические поражения половых органов проявляются эндоцервицитом, эрозией шейки матки, вагинитом. Ряд авторов цервициты без наружных язв также относят к атипичным проявлениям генитального герпеса. Однако до настоящего времени большинство клиницистов, признавая большую вариабельность клинических «от легкой гиперемии с небольшим количеством эрозий до тяжелого некротического поражения», считают непременным атрибутом герпетического поражения гениталий такой морфологический тип высыпания.

Таким образом, проявления генитального герпеса могли появляться в самых различных участках гениталий и прилегающих зон. При первичной инфекции симптомы заболевания обнаруживались примерно через 10 дней после контакта: появлялась локальная эритема, вслед за ней образовывались пузырьки затем эрозии, имеющие тенденцию к слиянию. Далее формировалась корочка, под которой эрозивная поверхность эпителизировалась в течение нескольких дней, не оставляя рубца. Везикулы на слизистой оболочке корочкой не покрывались, а затягивались сероватой пленкой. У мужчин герпетические поражения половых органов локализовались на половом члене и внутренней поверхности крайней плоти. В некоторых случаях они располагались на мошонке, в уретре или на промежности. Процесс часто сопровождался местными болями, лихорадкой, аденопатией. Рецидивы заболевания могли предшествовать парестезии (покалывание или ощущение жжения). У женщин чаще отмечались общие симптомы: лихорадка, недомогание, головная и мышечная боли. Через несколько дней эти симптомы исчезали, а локальная симптоматика нарастала.

В результате проведенного исследования выявлено, что пациенты, выделяющие вирус про-

стого герпеса, и больные рецидивирующими генитальными герпесом достоверно чаще имели очаги хронической экстрагенитальной инфекции в виде хронического тонзилита, пиелонефрита, холецистита, чем больные, не выделяющие вирус простого герпеса. Частота выявления очагов хронической инфекции также увеличивалась при нарастании тяжести течения заболевания у больных рецидивирующими генитальными герпесом с $22,3 \pm 3,1\%$ у больных с легким течением до уровня $49,7 \pm 3,9\%$ у больных с течением средней тяжести и тяжелым течением. Обнаружено двукратное возрастание частоты выявления патологии щитовидной железы у женщин, выделяющих вирус простого герпеса, и больных рецидивирующими генитальными герпесом; данная тенденция приобретала характер достоверной при утяжелении течения рецидивирующего генитального герпеса, что подтверждено высоким значением критерия сопряженности – $\chi^2 = 8,92$; $p < 0,01$. Изучение половых партнеров обследованных больных выявило, что половые партнеры страдающих генитальным герпесом в $83,6 \pm 3,5\%$ случаев имели рецидивирующий генитальный герпес. Обнаружена корреляция тяжести течения генитального герпеса у обследованных пациентов с частотой выявления генитального герпеса у их половых партнеров. У части больных наряду с характерными высыпаниями наблюдались и неспецифические проявления генитального герпеса, включая боли, дизурию, гематурию, боль в малом тазу, причем в клинической картине преобладали неспецифические жалобы. На основании этих данных были предложены клинические *критерии атипичного генитального герпеса*:

- выделения из половых путей ($88,7 \pm 3,3\%$);
- боли и сенестопатии в области половых органов ($94,1 \pm 2,4\%$);
- уретрит или цервицит без установления этиологического агента (гонококки, хламидии, трихомонады, микоплазмы) ($34,8 \pm 4,1\%$);
- тазовый ганглионеврит ($24,6 \pm 4,6\%$).

Клиника генитального хламидиоза.

У 207 больных хламидиозом из 255 имелись субъективные симптомы и объективные признаки воспаления со стороны половых органов. У мужчин выявлялись такие синдромы, как уретрит, баланопостит, простатит, орхоэпидидимит, цистит; у женщин – цервицит, аднексит, цистит, эрозия шейки матки. У больных отмечались различные преобладающие синдромы в результате инфекции. Результаты распределения больных по симптоматике представлены в таблице 3.

У инфицированных хламидиями мужчин чаще всего поражался мочеиспускательный канал, затем предстательная железа, придатки яичек, кожа головки и крайней плоти). У инфицированных женщин чаще всего поражался канал шейки матки, придатки матки и брюшина – аднексит. Хламидии из мочеиспускательного канала способны проникать в мочевой пузырь, вызывая цистоуретрит. Эрозия шейки матки среди обследованных пациентов отмечена у 11 %.

Таблица 3

Преобладающий клинический синдром у 255 больных хламидийной инфекцией

Ведущий синдром	n	%
Мужчины		
Уретрит	58	43,9±4,3
Простатит	22	16,7±3,2
Эпидидимит	16	12,1±2,8
Баланопостит	9	6,8±2,2
Цистит	6	4,5±1,8
Отсутствие симптоматики	21	15,9±3,2
<i>Всего</i>	<i>132</i>	<i>100,0</i>
Женщины		
Цервицит	46	37,4±4,4
Аднексит	23	18,7±3,5
Цистоуретрит	14	11,4±2,9
Эрозия шейки матки	13	10,6±2,8
Отсутствие симптоматики	27	22,0±3,7
<i>Всего</i>	<i>123</i>	<i>100,0</i>

Установлено, что наряду с типичными клиническими проявлениями, возможно и бессимптомное (латентное) течение генитальной хламидийной инфекции. Бессимптомный хламидиоз выявлялся при у 16 % мужчин и у 22 % женщин. Проведенные исследования показывают,

что в 82 % случаев инфекция, обусловленная *Chlamydia trachomatis*, протекала с клиническими проявлениями.

При подтверждении диагноза у 255 обследованных больных хламидиозом наиболее чувствительным оказался ПЦР – 95-96 %, специфичность – 93-97 %. Он одинаково надежно выявлял различные формы инфекции, хотя при бессимптомной форме этот метод имел несколько меньшую чувствительность – 92 % (табл. 4). Что касается определения сывороточных антител к хламидиям, то диагностические титры выявлялись у 75-90 % в зависимости от клинической формы, что может быть вспомогательным методом при использовании одновременно методов, направленных на антиген или ДНК (РНК) возбудителя. Прямая иммунофлуоресценция антигена хламидий непосредственно в пораженных клетках имела чувствительность 64-86 %. Лучше всего метод работал при осложненной форме, когда количество антигена максимальное. Метод культуры клеток позволял выявить хламидиоз в 83-90 % случаев, что несколько ниже, чем ПЦР, но со специфичностью 100 %.

Таким образом, половая хламидийная инфекция у мужчин и женщин проявлялась после инкубационного периода, продолжающегося от 7 до 28 дней. Спектр клинических проявлений достаточно широк. Инфекционный процесс в мочеполовой сфере мог протекать как в активной форме (острой или хронической), так и в латентной форме, характеризующейся бессимптомным течением. Возможно изменение этих форм инфекции в динамике патологического процесса под влиянием различных факторов. Урогенитальная хламидийная инфекция протекает в хронической и персистентной форме и, реже, в виде острых воспалительных процессов. Клиническая картина заболевания во многом зависит от сроков, прошедших с момента инфицирования, топографии поражения и выраженности местных

Лабораторные маркеры хламидийной инфекции при различных клинических формах урогенитального хламидиоза

Клиника	K-ві	ПЦР +		IgG +		ПИФ +		Культура +	
		K-ві	%	K-ві	%	K-ві	%	K-ві	%
Неосложненная форма	126	121	96,0± 1,7	94	74,6± 3,9	81	64,3± 4,3	107	84,9± 3,2
Осложненная форма	81	77	95,1± 2,4	73	90,1± 3,3	70	86,4± 3,8	67	82,7± 4,2
Бессимптомная форма	48	44	91,7± 4,0	38	79,2± 5,9	39	81,3± 5,6	43	89,6± 4,4
<i>Всего</i>	<i>255</i>	<i>242</i>	<i>94,9± 1,4</i>	<i>205</i>	<i>80,4± 2,5</i>	<i>190</i>	<i>74,5± 2,7</i>	<i>217</i>	<i>85,1± 2,2</i>

и общих реакций макроорганизма. Эти факторы обусловливают разнообразие клинических проявлений манифестных форм хламидиоза или его бессимптомное течение. Долгое время считалось, что хламидийная инфекция не обладает клинической патогномоничностью. Однако полученные данные показывают, что существуют объективные клинические характеристики для различных форм заболеваний мочеполовой системы, вызываемых хламидиями. Необходимо выделять генитальный хламидиоз как острую форму (осложненную и неосложненную) и хроническую форму (с топической локализацией процесса), а также отдельно бессимптомную персистентную форму.

Хламидийный уретрит был наиболее распространенной формой урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин, протекающей с клиническими симптомами. При хламидийном уретрите инкубационный период составил 8–16 дней. Субъективные жалобы больных – неприятные ощущения, зуд, боль в уретре, учащенные позывы к мочеиспусканию, выделения. Заболевание протекало по типу подострого или хронического воспаления. Для хламидийного уретрита наиболее характерно хроническое и реже – подострое течение болезни. Частым проявлением уретрита являются выделения из мочеиспускательного канала слизистого, слизисто-гнойного или редко – гнойного характера. В острых случаях они стекают свободно или появляются при надавливании. У большинства пациентов с острым или подострым началом заболевания интенсивность выделений уменьшалась в течение нескольких дней. При малосимптомном уретрите с незначительными жалобами выделения очень скучные, в виде «утренней» капли. Нередко выделения появлялись после длительной задержки мочи, иногда при дефекации или в конце мочеиспускания. У 23 % обследуемых, больных хламидийным уретритом, выделения отсутствуют. Обильные выделения были у 12 %, умеренные – у 22 % и скучные – у 54 % больных.

Хламидийный простатит является частым осложнением хламидийного уретрита. Простатит развился у 17 % больных хламидийным уретритом. Непатогномоничность клинических проявлений для различных этиологических форм простатитов, отсутствие четких критериев этиологического диагноза ведет к недооценке этиологической значимости *Chlamydia trachomatis* в этиологии хронического простатита. Этиологическая роль *C. trachomatis* в возникновении хронического простатита признается большинством исследова-

телей. Авторы не исключают хламидии в качестве инициаторов воспалительного процесса в железе.

Хламидийный простатит протекал хронически, торpidно, иногда обостряясь. Больные предъявляли жалобы, соответствующие уретропростатиту: выделения из мочеиспускательного канала, иногда во время акта дефекации (дефекационная простаторея) или в конце мочеиспускания (микционная простаторея), зуд, неприятное ощущение в канале, прямой кишке, неопределенную боль в области промежности, мошонки, паховой и крестцовой областях, внизу живота, по ходу седалищного нерва. При пальпаторном исследовании через прямую кишку предстательная железа при катаральном простатите не увеличена, нормальной консистенции, слегка болезненна. При фолликулярном простатите она также не увеличена, но при пальпации в ней определяют чувствительные, а иногда и плотные узелки различной величины. Значительное увеличение всей железы или одной из ее долей, изменение ее конфигурации и консистенции определялось пальпаторно при паренхиматозном простатите. В этом случае предстательная железа была уплотнена и резко болезненна. Для установления роли хламидии при простатите, следует оценивать результаты ответа на соответствующую терапию. Оптимальными методами выявления хламидийной инфекции при андрологических исследованиях являются исследование семенной жидкости с помощью ПЦР и определение секреторных IgA в сперме. Возможно, патогенез хламидийного простатита носит иммунный характер.

Хламидийный эпидидимит протекал в подострой и хронической формах. Для подострого эпидидимита были характерны умеренная боль, субфебрильная температура и меньшая выраженность клинических симптомов. Хронический хламидийный эпидидимит характеризовался отсутствием общей температурной реакции, незначительной болью, умеренным увеличением и уплотнением придатка с сохранением его гладкой поверхности. По клиническим признакам поставить диагноз хламидийного эпидидимита было невозможно. Основным критерием является лабораторная диагностика хламидиоза у такого больного (наличие активного или бессимптомного хламидийного уретрита). По сравнению с гонококковым и бактериальным эпидидимитом, хламидийный эпидидимит протекает клинически более мягко. Предшествующие симптомы уретрита могли отсутствовать, и в сперме не повышалось количество лейкоцитов.

Клинические проявления хламидийной инфекции у женщин были весьма разнообразны. Нередко отмечалось скрытое течение инфекции. У 22 % пациенток имело место бессимптомное течение инфекции. *Хламидийный цервицит* являлся наиболее распространенным проявлением хламидийной урогенитальной инфекции у женщин, протекающей в форме эндоцервицита. Заболевание не вызывало выраженных жалоб. Больные обращали внимание на появившиеся выделения из влагалища, отмечали неопределенную тянущую боль внизу живота. Шейка матки была отечной, гиперемированной, вокруг наружного отверстия канала видны эрозии в виде «красного венчика», эктопия столбчатого эпителия. Для хламидийного цервицита было характерно хроническое течение с периодическими обострениями, вызванными реинфекциями (новый серовар хламидий), или активацией персистентной инфекции (ранее обнаруживавшийся серовар хламидий). Многофакторный анализ показал наличие следующих факторов риска (в порядке убывания): вагинальные половые сношения, возраст менее 25 лет, более чем один половой партнер в течение 90 дней, новый половой партнер в течение 90 дней, половые партнеры не всегда использовали презервативы, венерические болезни в анамнезе.

Воспаление органов малого таза. В настоящий момент, большинство специалистов признает решающую роль хламидий в их этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Топическое разделение ВЗОМТ (сальпингит, оофорит и т. д.) также условно и может быть обусловлено преимущественным поражением какого-либо органа или его участка (матка, маточные трубы, яичники, брюшина). В данном исследовании наблюдалось многоочаговое поражение. Клинические проявления были разной выраженности – субфебрильная лихорадка, выделения из цервикального канала, чувствительность шейки матки при движениях во время бимануального обследования, тяжистость и болезненность в области придатков матки. По клиническим признакам определить хламидийную этиологию ВЗОМТ не представлялось возможным. Ультразвуковое и лапароскопическое обследование уточняли топический диагноз и определяли степень поражения. Были характерны лейкоцитоз цервикального и вагинального отделяемого, болезненность при движениях матки и придатков при осмотре, повышение температуры, повышение СОЭ (скорость

оседания эритроцитов) и наличие С-реактивного белка. При трансвагинальной сонографии и магнитном резонансе маточные трубы утолщены, наполнены жидкостью. Можно было видеть признаки тубоовариального абсцесса. Клинические проявления заболевания варьировали по степени тяжести и наличию или отсутствию вышеупомянутых симптомов и признаков. Важным фактором, определяющим течение ВЗОМТ, являлись реинфекции гомо- и гетерологичными штаммами *C. trachomatis*.

Хламидийный сальпингит являлся наиболее частым проявлением восходящей хламидийной инфекции у женщин (табл. 3). Больные предъявляли жалобы на боль внизу живота, выделения из влагалища, нарушение менструального цикла, дизурические явления. Боль носила тупой характер, усиливалась при физическом напряжении, во время менструации, при дефекации, при гинекологическом обследовании. Иногда вследствие перистальтики труб возникала самопроизвольная схваткообразная боль с иррадиацией в бедро. У некоторых больных повышалась температура тела до 38-39 °С, возникали лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

При хламидийной инфекции наблюдалось двухстороннее поражение труб матки. При распространении инфекции через брюшное отверстие маточной трубы, в воспалительный процесс вовлекался яичник. При *сальпингооофорите* больные отмечали ноющую боль внизу живота и в крестцовой области, которая усиливалась при напряжении брюшной стенки, нередко появлялись кровотечения в межменструальный период.

Клиника генитального трихомоноза.

При анализе клинических проявлений заболевания у больных трихомонозом выявлено, что у 32 мужчин (22 %) обнаружено бессимптомное течение, а у 116 мужчин (78 %) определялась клиническая патология со стороны урогенитального тракта. У 51 (35 %) больных был выявлен уретрит, у 19 (13 %) – простатит, у 11 (7 %) – эпидидимит, у 35 (24 %) баланопостит (табл. 5).

Среди 132 женщин с урогенитальным трихомоназом у 116 (84 %) встречалась патология как нижних, так и верхних этажей урогенитального тракта. Цистит выявлен у 18 (14 %) женщин, вульвовагинит – у 29 (22 %), цервицит – у 26 (20 %), эрозии шейки матки – у 21 (16 %), аднексит – у 22 (17 %). У 16 женщин (12 %) наблюдалось бессимптомное течение трихомонадной инфекции (табл. 5).

Таблица 5

Преобладающий клинический синдром у 280 больных трихомонадной инвазией

<i>Ведущий синдром</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Мужчины		
Уретрит	51	34,5±3,9
Баланопостит	35	23,6±3,5
Простатит	19	12,8±2,7
Эпидидимит	11	7,4±2,2
Отсутствие симптоматики	32	21,6±3,4
<i>Всего</i>	<i>148</i>	<i>100,0</i>
Женщины		
Вульвовагинит	29	22,0±3,6
Цервицит	26	19,7±3,5
Аднексит	22	16,7±3,2
Эрозия шейки матки	21	15,9±3,2
Цистит	18	13,6±3,0
Отсутствие симптоматики	16	12,1±2,8
<i>Всего</i>	<i>132</i>	<i>100,0</i>

При подтверждении диагноза у 280 обследованных больных трихомонозом наиболее чувствительным оказался культуральный метод – 90-95 %, специфичность – 100 %. Он одинаково надежно выявлял различные формы инфекции, хотя при бессимптомной форме этот метод имел меньшую чувствительность – 90 % (табл. 6). Что касается ПЦР, то позитивные результаты выявлялись у 65-88 % в зависимости от клинической формы. Прямая микроскопия трихомонад в

нативном мазке непосредственно в отделяемом имела чувствительность 35-66%. Лучше всего метод работал при неосложненной форме, когда трихомонады не заслонялись обилием сопутствующей микробной флоры и воспалительных клеток макроорганизма. Таким образом, метод культуры явился оптимальным при диагностике различных клинических форм урогенитального хламидиоза.

Таблица 6

Лабораторные маркеры трихомонадной инвазии при различных клинических формах урогенитального трихомоноза

<i>Клиника</i>	<i>K-во</i>	<i>ПЦР +</i>		<i>Нативный мазок +</i>		<i>Культура +</i>	
		<i>K-во</i>	<i>%</i>	<i>K-во</i>	<i>%</i>	<i>K-во</i>	<i>%</i>
Неосложненная форма	162	142	87,7±2,6	111	68,5±3,6	154	95,1±1,7
Осложненная форма	70	59	84,3±4,3	39	55,7±5,9	65	92,9±3,1
Бессимптомная форма	48	31	64,6±6,9	17	35,4±6,9	43	89,6±4,4
<i>Всего</i>	<i>280</i>	<i>232</i>	<i>82,9±2,3</i>	<i>167</i>	<i>59,6±2,9</i>	<i>262</i>	<i>93,6±1,5</i>

Как следует из приведенных данных, инфицирование урогенитальными трихомонадами в 17 % случаев протекало бессимптомно. Среди женщин доля бессимптомных случаев составила менее четверти больных, а среди мужчин – около одной десятой. В отличии от хламидиоза трихомоноз у женщин значительно реже протекал бессимптомно, однако у мужчин с трихомонозом чаще наблюдалось бессимптомное течение инфекции.

То есть мочеполовая трихомонадная инвазия способна вызвать воспалительные проявления со стороны слизистых половых органов, а у некоторых больных они осложнялись восходящей инвазией с вовлечением внутренних половых органов.

Инкубационный период при урогенитальном трихомонозе в среднем составил 11,2±3,2 дня, но иногда сокращался до 5 дней или удлинялся до

20 днів. Трихомоноз протекал по типу подострого і хронічного воспалітального процеса. Клінічески проявлялся в виде кольпита, вульвіта, цервицита, эндоцервицита, уретрита, простатита, епідідиміту, цистита.

Наиболее часто у женщин диагностировался трихомонадный вульвовагинит, у мужчин – уретрит. Начинались жалобы на зуд в области половых органов, реже – чувство жжения, иногда распространяющиеся на вульву, промежность и прилегающие части бедер. Затем появлялись боли в области половых органов, пенистые выделения серовато-желтого цвета. При осмотре слизистой оболочки входа во влагалище наблюдалась диффузная гиперемия и отечность клитора, мочеиспускательного канала, внутренней поверхности малых губ. Отмечались диффузная гиперемия и отечность стенок влагалища и влагалищной части шейки матки. Имело место усиление транссудации патологически измененной влагалищной стенки. Наиболее частыми жалобами у мужчин были ощущение жжения в мочеиспускательном

канале, скучные беловатые или водянистые выделения. Больные также жаловались на зуд при мочеиспускании и дизурию. Трихомонадный уретрит не имел клинических особенностей, отличающих его от уретритов другой этиологии. У четверти обследованных мужчин трихомоноз протекал асимптомно. Осложнения трихомоноза у мужчин отмечались в четверти случаев. У женщин осложненные восходящие формы наблюдались у половины больных.

Таким образом, установлено, генитальный герпес, хламидиоз и трихомоноз подверглись определенному клиническому патоморфозу. Увеличилась частота атипичных и малосимптомных форм. Разработаны клинические и лабораторные критерии диагноза различных форм герпеса хламидиоза и трихомоноза. Выявлены наиболее характерные клинические формы и лабораторные маркеры инфицирования. Определены факторы риска возникновения инфекции и последующего развития осложнений.

ЛІТЕРАТУРА

- Калюжная Л.Д. Особенности лечения инфекций, передаваемых половым путем, на современном этапе / Л.Д. Калюжная, В.Е. Дзюбак, А.Е. Нагорный // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2002. – № 3-4 (5). – С. 195-198.
- Мавров Г.И. Клинические проявления хламидийных инфекций / Г.И. Мавров, Г.П. Чинов // Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Під ред. Г.І. Маврова. – К.: Геркон, 2005. – С. 319-381.
- Мавров Г.І. Хроническая трихомонадно-бактериальная инфекция – проблемы диагностики и лечения / Г.І. Мавров, Г.П. Чинов, І.Н. Никитенко // Сучасні проблеми дерматовенерології, косметології та управління охороною здоров'я: Збірник наук. праць. – Вип. 3. – Харків : Основа, 2004 д. – С. 131-133.
- Мавров Г.І. Контроль інфекцій, що передаються статевим шляхом, в епоху керованої охорони здоров'я / Г.І. Мавров, Г.П. Чинов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005 д. – № 2 (17). – С. 66-72.
- Мавров И.И. Герпесвирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение: Рук-во для врачей / И.И. Мавров. – Х.: Факт, 1998. – 80 с.
- Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Рук-во для врачей / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Х.: Факт, 2007. – 792 с.
- Мавров И.И. Половые болезни: Рук-во для врачей, интернов, студентов / И.И. Мавров. – Х.: Факт, 2002. – 788 с.
- Марченко Л.А. Генитальный герпес у женщин (клиника, диагностика, лечение) / Л.А. Марченко // Materia medica. – 1996 а. – № 2. – С. 53-73.
- Марченко Л.А. Генитальный герпес. Новые клинические аспекты / Л.А. Марченко // Проблемы репродукции. – 1996 б. – № 4. – С. 29-33.
- Challenor R. The management of first episode genital herpes in genitourinary medicine clinics: a national audit in 2006 / R. Challenor, N. Theobald, S. Pinsent, H. Mullan // Int. J. STD & AIDS. – 2007. – Vol. 18, No. 10. – P. 711-714.
- Dames S. A single tube nucleic acid extraction, amplification and detection method using aluminum oxide / S. Dames, L.K. Bromley, M. Herrmann et al. // J. Mol. Diag. – 2006. – Vol. 8. – P. 16-21.
- Mark K.E. Rapidly cleared episodes of herpes simplex virus reactivation in immunocompetent adults / K.E. Mark, A. Wald, A.S. Magaret et al. // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 198, No. 8. – P. 1141-1149.
- Thapa M. CXCL9 and CXCL10 expression are critical for control of genital herpes simplex virus type 2 infection through mobilization of HSV-specific CTL and NK cells to the nervous system / M. Thapa, R.S. Welner, R. Pelayo, D.J. Carr // J. Immunol. – 2008. – Vol. 180, No. 2. – P. 1098-1106.

**ПАТОМОРФОЗ
КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ
ПРИ ГЕНІТАЛЬНОМ ГЕРПЕСІ,
ХЛАМІДІОЗІ
Й ТРИХОМОНОЗІ**

О.Є. Нагорний

Резюме. Генітальний герпес, хламідіоз і трихомоноз піддалися певному клінічному патоморфозу. Збільшилася частота атипівих і малосимптомних форм. Розроблено клінічні й лабораторні критерії діагнозу різних форм герпесу хламідіозу й трихомонозу. Виявлено найбільш характерні клінічні форми й лабораторні маркери інфікування. Визначено фактори ризику виникнення інфекції й подальшого розвитку ускладнень.

Ключові слова: герпес, хламідіоз, трихомоноз, клініка, патоморфоз.

**PATHEMORPHOSIS OF CLINICAL
MANIFESTATIONS AT GENITAL
HERPES, CHLAMYDIA TRACHOMATIS,
AND TRICHOMONAS VAGINALIS
INFECTIONS**

A.E. Nagornij

Resume. *Genital Herpes, Chlamydia trachomatis, and Trichomonas vaginalis infections have undergone certain clinical pathomorphosis. Frequencies atypical and asymptomatic forms have increased. Clinical and laboratory criteria of the diagnosis of various forms of herpes of Herpes, Chlamydia, and Trichomonas are developed. The most typical clinical forms and laboratory markers of infections are revealed. Risk factors of occurrence of an infection and the subsequent development of complications are determined.*

Keywords: *Genital Herpes, Chlamydia trachomatis, and Trichomonas vaginalis, pathomorphosis.*

Новини медицини

Ученые на основе женской микрофлоры создали препарат, предотвращающий заражение ВИЧ

Группа американских ученых из Национальных институтов здоровья США и ряда биологических лабораторий методом генной инженерии создали живую бактериальную защиту от ВИЧ-инфекции, пишет New Scientist.

В эксперименте на обезьянах ученые решили использовать для защиты от ВИЧ лактобактерию, которая является одним из основных компонентов нормальной микрофлоры влагалища. Для этого они встроили в геном *Lactobacillus jensenii* ген, продуцирующий белок циановирин-Н, который обволакивает вирус и препятствует его проникновению в эпителий влагалища.

В ходе эксперимента гель, содержащий генноинженерные бактерии, помещали во влагалище самок макак-резусов. Затем животных тем же путем заражали гибридом вирусов иммунодефицита человека и обезьяны.

Оказалось, что размножившиеся бактерии вырабатывали достаточно циановирина, чтобы предотвратить заражение 63% подопытных животных. При этом повышенной выработки маркеров воспаления и иных побочных реакций на введение этих микроорганизмов не наблюдалось.

Как отмечают авторы отчета об исследовании в журнале *Mucosal Immunity*, содержание лактобацилл в женском влагалище в 10 раз выше, чем во влагалище макак, поэтому у людей можно ожидать еще более выраженный профилактический эффект. Исследователи рассчитывают приступить к клиническим испытаниям биопрепарата через несколько лет, когда завершится всестороннее изучение его безопасности.

Напомним, в начале июня новый глава Международного общества по СПИДу (МОС) Бертран Одуэн заявил, что только поиски лекарства от ВИЧ-инфекции могут помочь в борьбе с эпидемией. Однако, для того, чтобы найти лекарство, способное вылечить ВИЧ-инфицированных, нужны новые инвестиции, а исследования в этой области могут продлиться долго – до 25 лет.

Источник: korrespondent.net

ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА ОБМЕЖЕНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

В. В. Савенкова

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України»

Резюме. На підставі проведених досліджень дана оцінка клітинного, гуморального імунітету у крові та імуноморфологічних змін у шкірі хворих на обмежену склеродермію залежно від стадії захворювання. Уточнені деякі ланки патогенезу захворювання. Встановлено діагностичні маркери, що характеризують гостроту процесу і дозволяють призначити адекватну терапію.

Ключові слова: обмежена склеродермія, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, імуноморфологічні порушення, патогенез.

ВСТУП

ОСД – захворювання, що розвивається на основі генетично зумовленої недосконалості імунорегуляторних процесів, наслідком чого є утворення антитіл до власних клітин та їх компонентів, виникнення імунокомплексного запалення, що призводить до пошкодження тканин [8, 9].

Актуальними залишаються питання про уточнення ланок патогенезу ОСД, визначення діагностичних маркерів тяжкості процесу та обґрунтування нових методів лікування на підставі визначених порушень [2, 10]. Однією з основних ланок патогенезу склеродермії є імунні порушення [11, 13]. Однак дані щодо цього питання суперечливі та потребують удосконалення. Важливим є оцінка даних імунних порушень у крові, що призводять до морфологічних змін в осередках ураження з урахуванням перебігу дерматозу.

Тому метою нашої роботи було вивчення особливостей імунного стану хворих на ОСД з урахуванням стадії захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами досліджувалося 155 хворих на ОСД, з них 98 хворих (61,1 %) мали бляшкову форму, 37 (28,1 %) – лінійну, атрофодермію Пазіні-П'єріні – 12 осіб (6,5 %), склероатрофічний ліхен – 8 (4,3 %). Зі 135 хворих на ОСД (87,1 %) при бляшковій та лінійній формах у 58 хворих була діагностована стадія еритеми та набряку. I ступінь

тяжкості, що характеризувався легким перебігом, спостерігався у 6 осіб, II ступінь, що характеризувався середнім за тяжкістю перебігом, – 26, III ступінь, що характеризувався тяжким перебігом, – 26. У 47 хворих діагностовано стадію склерозу (I ступінь тяжкості – 4, II ступінь – 22, III ступінь – 21), у 30 – стадію атрофії (I ступінь тяжкості – 6 осіб, II ступінь – 17, III ступінь – 7). Серед хворих на атрофодермію Пазіні-П'єріні 8 хворих були у гострій стадії (I ступінь тяжкості – 3, II ступінь – 6), а 4 – у стадії атрофії (усі I ступеня тяжкості). У хворих на склероатрофічний ліхен 5 хворих були у стадії загострення II ступеня тяжкості, 3 – у стадії атрофії і теж II ступеня тяжкості. Таким чином, нами досліджувалися хворі на ОСД, що мали стадію еритеми та набряку – 71 (45,8 %), стадію склерозу – 47 (30,3 %), атрофії – 37 (23,9 %). Чоловіків було 41 (26,5 %), а жінок – 114 (73,5 %). Середній вік становив $42,9 \pm 1,7$ року.

Діагноз ОСД верифікували і встановлювали згідно з клінічними та лабораторними даними [4]. Для виключення хворих із системним захворюванням сполучної тканини використовували рекомендації Європейської протиревматичної ліги щодо діагнозу та ведення цих пацієнтів [5].

Групою контролю були 30 умовно-здорових добровольців, що постійно проживають у центральних районах м. Харкова і Харківської області (23 жінки і 12 чоловіків, середній вік $39 \pm 5,3$ року).

Моніторинг стану системи клітинного імунітету проводився методом імунофенотипування з використанням специфічних моноклональних антитіл до поверхневих молекул CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD54, CD95 фірми ТОВ «Науково-виробничий центр «Медбіоспектр» (Москва) [7].

Визначення антитіл до ДНК (нативної – нДНК, денатурованої – дДНК, формалінізованої – фДНК) проводилася імуноферментним методом на наборах «Антитіла до ДНК – ІФА» виробництва ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна).

Вміст імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові визначали імуноферментним методом на наборах «Імуноглобуліни А, М, G – ІФА» виробництва ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна).

Визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів проводили за методом Ю.А. Гриневича та А.Н. Алферова (1981) [1].

Визначали вміст ІЛ-1 β , -4, -6, інтерферон- γ , ФНП- α в динаміці спостереження за хворими методом імуноферментного аналізу (твердофазний «сендвіч» варіант) з використанням тест-систем виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія).

Імуноморфологічне дослідження проведено у 147 хворих на ОСД, з них у 59 хворих (40,1 %) при бляшковій та лінійній формах була діагностована стадія еритеми та набряку (I ступінь тяжкості – 6 осіб, II ступінь – 20, III ступінь – 33), у 58 хворих (39,5 %) – стадія склерозу (I ступінь тяжкості – 4 осіб, II ступінь – 30, III ступінь – 24), у 30 хворих (20,4 %) – стадія атрофії (I ступінь тяжкості – 6 осіб, II ступінь – 17, III ступінь – 7). Вік коливався від 19 до 74 років (середній вік становив $40,3 \pm 1,5$ року), серед яких було 40 чоловіків (27,2 %) і 107 жінок (72,8 %), з давниною захворювання від 1 місяця до 30 років. Імуноморфологічні особливості нормальної шкіри були вивчені у 20 здорових осіб – волонтерів (група контролю). Біопсії шкіри в осередку ураження бралися тільки з інформованої згоди пацієнтів і добровольців в аналогічних місцях.

Імунокомпетентні клітини верифікували за допомогою моноклональних антитіл (МКА) фірми «Chemicon» (США) до зрілих Т-лімфоцитів (CD3), Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8), В-лімфоцитів (CD22), макрофагів (CD16), ІЛ-1 і ІЛ-2. Клітини, що експресують рецептори до HLA-Dr-антигену, визначали за допомогою МКА до HLA-Dr-антигену тієї ж фірми. Відносні

обсяги імунокомпетентних клітин визначали в одному полі зору мікроскопа в перерахуванні на 100 клітин.

У роботі обчисляли значення середньої арифметичної (M), середнього квадратичного відхилення (G), похибки визначення середньої арифметичної (m). За допомогою t-критерію Ст'юдента-Фішера визначали достовірність розходжень (р) порівнюваних групових середніх величин тривалості клінічної ремісії [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імунологічний моніторинг крові обстежуваних хворих на ОСД показав пригнічення Т-системи імунітету – статистично достовірне зниження у сироватці крові відсотку загальних Т-лімфоцитів – CD3, причому при стадії еритеми та набряку і атрофічній воно складало 12 %, а при склеротичній – 8 %, порівняно з показником контролю. Спостерігалося також достовірне зниження кількості Т-хелперів – CD4: при стадії еритеми та набряку – у 1,2 разу, при склеротичній та атрофічній – у 1,1 разу. Вміст цитотоксичних CD8-лімфоцитів достовірно зменшувався при стадіях еритеми та набряку і склеротичній у середньому на 21 %. У результаті більш значного пригнічення CD8 співвідношення CD4/CD8 стало більшим (відповідно на 24 %, 25 % та 11 % при стадії еритеми та набряку, склерозу та атрофії), ніж у групі умовно-здорових пацієнтів. Вміст CD8-лімфоцитів при атрофічній стадії підвищився до рівня контролю. Збільшення імунорегуляторного індексу свідчило про активізацію імунної системи (табл. 1).

Найбільш важливим при ОСД виявилося значне зниження у сироватці крові хворих відносного вмісту молекул міжклітинної адгезії, які є поверхневими антигенами активованих В-лімфоцитів – CD54, а саме на 42 % – при стадії еритеми та набряку, на 48 % – при склеротичній, на 34 % – при атрофічній стадії захворювання порівняно з контрольною групою. Вміст молекул адгезії ендотеліоцитів CD54 при атрофічній стадії хвороби залишався достовірно підвищеним порівняно з показником при склеротичній стадії на 27 %. Особливо статистично значущі різниці у кількості лімфоцитів різних фенотипів були виявлені для CD16, CD25 та CD95, вміст яких був підвищеним порівняно з умовно-здоровими пацієнтами.

Таблиця 1

Вміст диференційованих молекул лімфоцитів у крові хворих на ОСД залежно від стадії захворювання ($M \pm m$)

Показники	Контроль, n = 30	Стадія захворювання		
		еритеми та набряку, n = 71	склеротична, n = 47	атрофічна, n = 37
CD3, %	70,5±1,5 ^{2,3,4}	62,0±1,5 ¹	64,8±3,2 ¹	61,8±1,9 ¹
CD4, %	45,6±1,2 ^{2,3,4}	38,3±1,2 ^{1,4}	41,9±1,1 ¹	42,1±1,8 ^{1,2}
CD8, %	20,7±0,6 ^{2,3}	15,8±1,6 ^{1,4}	17,2±1,7 ¹	19,4±1,7 ²
CD4/CD8	1,95 ± 0,06 ^{2,3,4}	2,42±0,27 ¹	2,44±0,22 ¹	2,17±0,15 ¹
CD16, %	13,7±0,9 ^{2,3,4}	18,6±2,0 ¹	19,6±3,0 ¹	20,1±1,2 ¹
CD20, %	11,0 ± 0,4 ^{2,3,4}	14,8±0,5 ¹	14,3±2,5 ¹	14,4±1,0 ¹
CD25, %	6,4±0,5 ^{2,3,4}	17,8±3,0 ¹	19,1±0,5 ^{1,4}	16,7±1,0 ^{1,3}
CD95, %	15,8±0,5 ^{2,3,4}	23,3±1,3 ¹	25,1±1,0 ^{1,4}	21,8±1,5 ^{1,3}
CD54, %	24,0±1,1 ^{2,3,4}	13,9±1,1 ¹	12,4±1,0 ^{1,4}	15,8±1,9 ^{1,3}
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	5,93±0,39 ^{3,4}	5,37±0,38 ⁴	4,71±0,33 ¹	4,61±0,32 ^{1,2}
Лімфоцити, x10 ⁹ /л	1,82±0,15	1,72±0,16	1,66±0,17	1,63±0,12

Примітка: ¹ – відмінності порівняно з показником контролю достовірні ($p < 0,05$), ² – відмінності порівняно з показником стадії еритеми та набряку достовірні ($p < 0,05$), ³ – відмінності порівняно з показником склеротичної стадії достовірні ($p < 0,05$), ⁴ – відмінності порівняно з показником атрофічної стадії достовірні ($p < 0,05$).

Важливу інформацію про функціональну активність імунокомпетентних клітин відображають дані експресії ними активаційних маркерів, які дозволяють судити про етап і характер імуно-логічного процесу. Аналіз експресії активних маркерів на поверхні лімфоцитів периферійної крові показав, що у хворих на ОСД достовірно підвищували прояви апоптозу, про що свідчило збільшення клітин, що мають рецептори апоптозу – CD95, особливо вираженим це було для склеротичної стадії – на 59% порівняно з контролем. При стадіях еритеми та набряку і атрофічній підвищення відносного вмісту CD95 складало відповідно 47% та 38%. У той же час підвищення експресії рецепторів до CD95 свідчило про значне руйнування лімфоцитів, що призводило до імуно-дефіциту, зниження кількості лімфоцитів, пригнічення Т-супресорів та підвищення ЦК у крові.

В обстежуваних хворих дуже vagomo підвищувався вміст маркерів ранньої стадії активації клітин, активаторів ІЛ-2 CD25 у 2,7 і 2,6 разу при стадіях еритеми та набряку і атрофічній відповідно і у 3 рази при склеротичної стадії, порівняно з контролем. Як відомо, ІЛ-2 є прозапальним цито-

кіном, що і призводить до запалення, появи вираженого васкуліту. Його рівень залишався високим протягом усіх стадій процесу, що призводило до хронізації процесу, активації та появи значного пулу проліферуючих лімфоцитів при ОСД. Вміст NK – CD16 збільшувався в середньому на 42%, особливо вираженою була зміна вмісту при склеротичній та атрофічній стадіях. Достовірне підвищення відсоткового вмісту маркеру активації В-клітинного ланцюга імунної системи CD20 складало 35%, 30%, 31% відповідно при стадіях еритеми та набряку, склеротичній та атрофічній порівняно з контролем.

Динаміка змін фенотипу лімфоцитів відбувалася при склеротичній та атрофічній стадіях ОСД на фоні зниження загальної кількості лейкоцитів і лімфоцитів. Зниження кількості Т-лімфоцитів із дисбалансом субпопуляцій лімфоцитів на фоні розвитку процесів активації та підвищеної їх схильності до апоптозу, напевно, призводить до втрати контролю Т-лімфоцитів по відношенню до В-клітин з наступною активацією останніх.

Отримані нами результати свідчать про достовірне підвищення у крові вмісту IgM та IgG

Таблиця 2

Вміст показників гуморального імунітету у сироватці крові хворих на ОСД залежно від стадії захворювання ($M \pm m$)

Показники	Контроль, n = 30	Стадія захворювання		
		еритеми та набряку, n = 71	склеротична, n = 47	атрофічна, n = 37
Ig A, г/л	1,68±0,07	1,85±0,15	1,72±0,11	1,68±0,12
Ig M, г/л	0,95±0,05 ^{2, 3, 4}	1,06±0,02 ^{1, 4}	1,07±0,06 ¹	1,13±0,04 ^{1, 2}
Ig G, г/л	9,89±0,41 ^{2, 3, 4}	13,44±1,85 ¹	13,04±1,99 ¹	13,9±1,63 ¹
ЦІК, ю.о.	85,7±4,6 ^{2, 3, 4}	110,1±10,9 ¹	102,4±9,5 ¹	101,6±10,7 ¹
Ат до нДНК, індекс реакції	1,44±0,06 ²	1,65±0,13 ¹	1,67±0,28	1,63±0,29
Ат до дДНК, індекс реакції	1,56 ± 0,08 ^{2, 4}	1,96±0,15 ¹	1,97±0,35	2,01±0,37 ¹
Ат до фДНК, індекс реакції	1,80 ± 0,06 ³	1,98±0,22 ³	2,52±0,31 ^{1, 2, 4}	1,85±0,33 ³

Примітка: ¹ – відмінності порівняно з показником контролю достовірні ($p < 0,05$), ² – відмінності порівняно з показником стадії еритеми та набряку достовірні ($p < 0,05$), ³ – відмінності порівняно з показником склеротичної стадії достовірні ($p < 0,05$), ⁴ – відмінності порівняно з показником атрофічної стадії достовірні ($p < 0,05$).

в обстежуваних хворих на ОСД порівняно з контролем на фоні практично незміненого вмісту IgA. Особливо це було виразним для IgG, вміст якого збільшився на 36%, 32% і 40,5% відповідно при стадіях еритеми та набряку, склеротичній та атрофічній. Крім того, виявлено достовірне збільшення практично на одному рівні для всіх досліджуваних стадій ОСД індексу реакції антитіл до нДНК (у середньому на 15%) та дДНК (на 27%) порівняно з контролем. При цьому індекс реакції антитіл до фДНК збільшувався лише при склеротичній стадії на 40% порівняно з контролем, на 27% порівняно зі стадією еритеми та набряку та на 36% порівняно з атрофічною. У хворих на ОСД у сироватці крові виявлено достовірне підвищення рівня ЦІК на 19% при склеротичній та атрофічній стадіях хвороби, на 28,5% при стадії еритеми та набряку порівняно з контролем (табл. 2).

Продукція антитіл, у тому числі й автоантитіл, контролюється та керується відповідними цитокінами. У сироватці крові хворих на ОСД при стадії еритеми та набряку виявлено суттєве підвищення вмісту IL-1 β в середньому в 5,3 рази, IL-4 – у 1,9 разу та IL-6 у 8,8 разу порівняно з контролем. При склеротичній стадії ці показники підвищилися відповідно у 4,4; 1,8 та 7 разів; при атрофічній стадії – у 5,6; 1,8 та 2,9 разу (табл. 3). IL-1 β , що є прозапальним цитокіном, має чисельні загальні ефекти і може сприяти розвитку системного характеру патологічного процесу шляхом

формування автоантитіл і підвищення концентрації у крові СРБ. Треба відзначити, що IL-4 та IL-6 є одними з цитокінів, що найчастіше визначаються у сироватці крові хворих на склеродермію. Крім В-лімфоцитів, джерелами IL-6 при склеродермі є моноцити, макрофаги і фібробласти [12].

Таблиця 3

Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на ОСД залежно від стадії захворювання ($M \pm m$), пг/мл

Показники	Контроль, n = 30	Стадія захворювання		
		еритеми та набряку, n = 71	склеро- тична, n = 47	атро- фічна, n = 37
IL-1 β	6,36±1,18 ^{2, 3, 4}	33,79±3,77 ¹	28,04±3,49 ^{1, 4}	35,62±3,42 ^{1, 3}
IL-4	6,65±1,22 ^{2, 3, 4}	12,7±1,12 ¹	12,17±1,37 ¹	11,97±1,7 ¹
IL-6	6,68±1,55 ^{2, 3, 4}	58,57±6,46 ^{1, 3, 4}	46,72±4,52 ^{1, 2, 4}	19,71±2,04 ^{1, 2, 3}
FНП- α	3,55±0,44 ^{2, 3, 4}	12,86±1,4 ¹	11,18±1,34 ¹	10,17±1,76 ¹
IНФ- γ	296,5±25,1 ^{2, 3, 4}	81,9±8,0 ^{1, 3, 4}	63,4±7,4 ^{1, 2, 4}	143,4±10,0 ^{1, 2, 3}

Примітка: ¹ – відмінності порівняно з показником контролю достовірні ($p < 0,05$), ² – відмінності порівняно з показником стадії еритеми та набряку достовірні ($p < 0,05$), ³ – відмінності порівняно з показником склеротичної стадії достовірні ($p < 0,05$), ⁴ – відмінності порівняно з показником атрофічної стадії достовірні ($p < 0,05$).

Цитокіни відіграють важливу роль у регуляції всіх аспектів функціонування імунної системи, включаючи диференціювання лімфоїдних клітин, запалення, розвиток адаптивної імунної відповіді та ін. Одним з важливіших регуляторів реакцій як неспецифічної, так і адаптивної імунної відповіді є ФНП- α та ІНФ- γ . ФНП продукується як клітинами імунної системи (В- і Т-лімфоцитами, базофілами, еозинофілами, дендритними клітинами, NK-клітинами, нейтрофілами), так і іншими типами клітин (астроцитами, фібробластами, гіальними клітинами, кератиноцитами), однак основними продуцентами є моноцити та тканинні макрофаги. ІНФ- γ синтезується активованими антигенспецифічними Т-лімфоцитами (CD4+ Th1 типу) [3].

У сироватці крові хворих на ОСД спостерігали збільшення вмісту ФНП- α порівняно з нормою, причому найбільш вираженим воно було при стадії еритеми та набряку захворювання у 3,6 разу, дещо нижчим його вміст був при склеротичній і атрофічній стадіях – у 3,1 і 2,9 разу відповідно порівняно з контролем. Для вмісту ІНФ- γ простежувалася інша динаміка, а саме достовірне зниження у 3,6 разу при стадії еритеми та набряку, у 4,7 разу при склеротичній стадії та у 2 рази при атрофічній, порівняно з показниками групи умовно-здорових пацієнтів (табл. 3). Можливо, зменшення синтезу ІНФ- γ пов’язано з низьким вмістом у хворих на ОСД їх основних продуцентів CD4-лімфоцитів.

Таким чином, отримані нами результати свідчать, що провідною ланкою патогенезу ОСД є суттєва зміна показників гуморального та клітинного імунітету. При досліджуваних стадіях

ОСД на фоні підвищеної схильності лімфоцитів крові до апоптозу спостерігається втрата контролю Т-лімфоцитів по відношенню до В-клітин з їх наступною активацією та суттєвою зміною кількісного та якісного складу субпопуляцій лімфоцитів. Зазначені зміни супроводжуються імунними порушеннями і в шкірі.

При імуногістохімічному дослідженні шкіри в еритематозній стадії як прояви гострого васкуліту були виявлені об’ємні внутрішньодермальні інфільтрати, у складі яких переважали зрілі Т-лімфоцити (CD3), особливо Т-хелпери (CD4), які у 6 разів і Т-супресори (CD8), які у 3 рази перевищували показники норми (табл. 4). Звертало на себе увагу збільшення у 9 разів кількості клітин-продуцентів IL-1, у 4 рази кількості клітин-продуцентів IL-2 порівняно з нормою. Це узгоджувалося зі значним збільшенням кількості CD4 лімфоцитів та у 1,4 разу CD16 і свідчило про активацію функції системи мононуклеарних фагоцитів у відповідь на деструкцію всіх елементів дерми.

Кількість клітин, що містять рецептори до основного лейкоцитарного антигену гістосумісності людини, була збільшена в 4 рази порівняно з нормою, тоді як вміст В-лімфоцитів у шкірі хворих на ОСД був вірогідно знижений.

У склеротичній стадії захворювання загальна кількість зрілих Т-лімфоцитів і Т-супресорів, як і В-лімфоцитів залишалася на рівнях, виявлених в еритематозній стадії, у той час як кількість макрофагів і Т-хелперів мала тенденцію до зниження. Така динаміка свідчила про зменшення антигенної стимуляції в організмі, що сполучалося із загасанням альтеративно-ексудативних процесів,

Таблиця 4

Відносна кількість основних типів імунних клітин у лімфоїдних інфільтратах шкіри хворих на ОСД залежно від стадії захворювання у полі зору х 400 (у перерахуванні на 100 клітин)

Стадія захворювання	CD3, %	CD22, %	CD16, %	CD8, %	CD4, %	CD4/CD8	HLA-Dr-антigen, %	Клітини-продуценти	
								ІЛ-1, %	ІЛ-2, %
Еритеми та набряку, n = 59	70,0±4,5 ⁴	22,0± 2,0 ⁴	14,2± 1,7 ^{2, 3, 4}	9,0± 2,2 ⁴	36,0± 4,0 ^{3, 4}	4,0± 0,3 ^{2, 3, 4}	2,1± 0,6 ⁴	0,9± 0,05 ^{2, 3, 4}	0,8± 0,07 ^{3, 4}
Склеротична, n = 58	69,0±5,2 ⁴	21,0± 2,5 ⁴	10,9± 0,7 ^{1, 3}	10,0± 1,0 ⁴	31,0± 2,0 ⁴	3,1± 0,3 ^{1, 4}	2,2± 0,1 ⁴	0,7± 0,03 ^{1, 3, 4}	0,9± 0,05 ^{3, 4}
Атрофічна, n = 30	64,0±2,8 ⁴	20,0± 1,7 ⁴	9,3± 0,5 ^{1, 2}	9,0± 1,0 ⁴	28,0± 1,0 ^{1, 4}	2,8± 0,2 ^{1, 4}	2,0± 0,2 ⁴	0,5± 0,06 ^{1, 2, 4}	0,6± 0,05 ^{1, 2, 4}
Контроль, n = 20	57,0±2,1 ^{1, 2, 3}	33,2± 0,5 ^{1, 2, 3}	10,1± 0,5 ¹	2,8± 0,06 ^{1, 2, 3}	5,9± 0,3 ^{1, 2, 3}	2,0± 0,2 ^{1, 2, 3}	0,5±0,03 ^{1, 2, 3}	0,1± 0,01 ^{1, 2, 3}	0,2± 0,02 ^{1, 2, 3}

Примітка: ¹ – відмінності порівняно з показником контролю достовірні ($p<0,05$), ² – відмінності порівняно з показником стадії еритеми та набряку достовірні ($p<0,05$), ³ – відмінності порівняно з показником склеротичної стадії достовірні ($p<0,05$), ⁴ – відмінності порівняно з показником атрофічної стадії достовірні ($p<0,05$).

початок розвитку склеротичних процесів у сосочковому і ретикулярному шарах дерми і частковою атрофією придатків шкіри, особливо волосяних фолікулів і сальних залоз.

Показовим було синхронне зменшення кількості клітин-продуцентів ІЛ-1 зі зменшенням кількості CD4 Т-лімфоцитів. Така динаміка цього цитокіну також свідчить про затихання запального процесу в дермі та зменшення секреції нейтральних протеаз – колагенази та еластази, що стабілізує структуру сполучної тканини і запобігає подальшому руйнуванню колагену.

Разом із зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів та їхніх різновидів у склеротичній стадії виявлялася значна зміна кількості макрофагів, що було пов’язано з утилізацією й елімінацією продуктів деструкції тканин шкіри? Зниження кількості клітин Т-системи імунітету порівняно з їхнім вмістом у попередній стадії узгоджувалося з даними гістологічного дослідження біоптатів шкіри хворих на ОСД у склеротичній стадії, коли на фоні різко вираженого склерозу дерми, гіподерми й атрофії епідермісу ознаки імунного запалення були або відсутні, або слабко виражені за винятком окремих випадків, які потребують правильної оцінки характеру процесу і корекції загальноприйнятої терапії.

При атрофічній стадії ОСД на тлі вираженого склерозу, що розвинувся, та гіалінозу, редукції судин і придатків шкіри, згасання альтеративно-деструктивних і запальних процесів кількість загальних Т-лімфоцитів досягла найменших величин, але до показників норми не знижувалася. З боку різновидів Т-лімфоцитів (CD4) теж спостерігалося зниження їх вмісту, але він у 4,5 разу ще перевищував норму. Кількість супресорів CD8 протягом усіх стадій перебігу хвороби залишалася високою, майже без змін, що є свідоцтвом того, що імунні реакції не динамічні та полягають в основі патогенезу ОСД. Кількість В-лімфоцитів залишалася зниженою, що є ознакою пригнічення В-системи імунітету. Показники вмісту в шкірі клітин-продуцентів ІЛ-1 та ІЛ-2 в атрофічній стадії мали найменші показники, але ще в 5 і 3 рази відповідно перевищували норму. Така динаміка показників імунного гомеостазу в шкірі свідчить, що остаточного закінчення імунного запалення в організмі та шкірі не настає, і тому у хворого спостерігається хронізація та рецидиви хвороби. Вміст макрофагів нормалізувався, однак спостерігалося збільшення клітин, що містять рецептори до HLA-DR антигену (у 4 рази).

Отже, результати аналізу імунної системи шкіри при атрофічній стадії ОСД відображують згасання імунного процесу в міру розвитку склеротичних і атрофічних змін у шкірі, але жоден з показників не має тенденції до нормалізації, окрім вмісту макрофагів, що й зрозуміло, бо вже у склеротичній, тим більше в атрофічній стадії ОСД вже немає продуктів розпаду в тій кількості, що була при еритематозній стадії.

У цілому, стан імуноморфологічних змін при ОСД можна охарактеризувати як активацію Т-системи імунітету, пригнічення В-системи імунітету. Високі показники CD3, CD4 та CD8 із самого початку захворювання та слабка їх динаміка свідчить, що висока активність імунного запалення пошкоджує стінки судин з розвитком плазматичного просочування, фібриноїдного набряку та фібриноїдного некрозу, оточуючої сполучної тканини з деструкцією колагену.

Високий вміст у дермі HLA-DR антигену, який є продуктом імуномодуляторних генів може свідчити про генетично обумовлену скильність до патології сполучної тканини, особливо колагену, яка пошкоджується під впливом активації Т-системи імунітету, високого вмісту клітин-продуцентів ІЛ-1 та ІЛ-2, що сприяє місцевому запаленню. Прогностичною ознакою переходу процесу в наступну стадію є суттєве зниження в дермі рівнів CD4, клітин-продуцентів ІЛ-1 та ІЛ-2, кількості макрофагів CD16 і зменшення значення імунорегуляторного індексу.

Слід відзначити, що у хворих на ОСД в атрофічній стадії як у крові, так і у шкірі не спостерігається нормалізації усіх імунологічних показників, що характеризує відсутність ремісії, а лише клінічне покращення, на фоні перsistування хвороби.

ВИСНОВКИ

1. ОСД залежно від стадії запального процесу супроводжується зменшенням кількості загальних лімфоцитів крові за рахунок субпопуляцій, а саме Т-хелперів CD4 та Т-супресорів CD8, молекул адгезії ендотеліоцитів CD54, особливо при стадіях еритеми та набряку і склеротичній. У зв’язку з порушенням клітинних контактів ендотеліоцитів розвивається стовщення стінки судин, плазматичне просочування і міграція імунних клітин у периваскулярний простір і дерму.

2. У патогенезі ОСД важлива роль належить активації Т-клітинної ланки імунної системи у шкірі, що характеризується появою імунного

запалення, переважно із CD4- і CD8-лімфоцитів, а також клітин-продуцентів ІЛ-1 і ІЛ-2, які є медіаторами запалення. Поява в епідермісі цитотоксичних CD8-лімфоцитів сприяє його деструкції.

3. У хворих на ОСД спостерігається суттєве підвищення у крові прозапальних – ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , протизапального (ІЛ-4) цитокінів та макрофагів CD16, В-лімфоцитів CD20, активатору ІЛ-2 CD25 на фоні суттєвого зниження ІНФ- γ , що є свідченням активації як Т-, так і В-систем імунітету.

4. ОСД при всіх досліджуваних стадіях супроводжується підвищением вмісту у крові імуно-глобулінів класу G та M, антитіл до нДНК, дДНК, фДНК, ЦІК. Зменшення вмісту CD8-лімфоцитів сприяє підвищенню рівня ЦІК, які і пошкоджують

БМ, клітини та їх ядра, що сприяє придбанню пошкодженими тканинами антигенних властивостей, утворенню автоантитіл та нових імунних комплексів.

5. Діагностичними маркерами активності запального процесу при ОСД є вміст у крові маркерів ранньої стадії активації клітин – CD25, ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α ; вміст у лімфоїдних інфільтратах шкіри високої концентрації Т-хелперів і Т-супресорів, HLA-Dr-антигену, клітин-продуцентів ІЛ-1 та ІЛ-2. Ці показники є адекватними й високочутливими при оцінці імунологічних змін у хворих на ОСД, а також інформативними у визначенні їх перебігу, прогнозу та лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов // Лабораторное дело. – 1981. – № 8. – С. 493.
2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение / Н.Г. Гусева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 4. – С. 5-15.
3. Казмірчук В.Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 528 с.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 920 с.
5. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. – К., 2002. – 244 с.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследований с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. Лимфоциты / Под ред. Дж. Клауса. – М., 1990. – 393 с.
8. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Пособие для врачей, интернов и студентов / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Х.: Факт, 2007. – 792 с.
9. Надашкевич О.Н. Системна склеродермія. Частина перша / О.Н. Надашкевич. – Львів, 2006. – 133 с.
10. Невская Т.А. В-клеточные нарушения при системной склеродермии: взаимосвязь с фиброзом и васкулопатией, новые подходы к лечению / Т.А. Невская, Л.П. Ананьева, Н.Г. Гусева // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 42-60.
11. Abraham D.J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models / D.J. Abraham, J. Varga // Trends Immunol. – 2005. – Vol. 26. – P. 587-595.
12. Giacomelli R. Peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic sclerosis produce increased amounts of interleukin-6, but not transforming growth factor beta 1 / R. Giacomelli, P. Cipriani, C. Danese // J. Rheumatol. – 1996. – Vol. 23, No. 2. – P. 291-296.
13. Systemic sclerosis Th2 cells inhibit collagen production in dermal fibroblasts via membrane-associated tumor necrosis factor alpha / C. Chizolini, B. Merkli, J. Stocker et al. // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48. – P. 2593-2604.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.В. Савенкова

Резюме. На основании проведенных исследований дана оценка клеточного, гуморального иммунитета в крови и иммуноморфологических изменений в коже больных ограниченной склеродермией в зависимости от стадии заболевания. Уточнены некоторые звенья патогенеза заболевания. Установлены диагностические маркеры, характеризующие остроту процесса и позволяющие назначить адекватную терапию.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, иммуноморфологические нарушения, патогенез.

Новини медицини

В США разработали уникальный метод диагностики крови на различные инфекции

Американские ученые из Колумбийского университета разработали уникальную методику диагностики крови на различные инфекционные заболевания.

Как сообщает «Би-би-си», новая методика mChip представляет собой пластиковую карту, которая содержит 10 зон обнаружения и может применяться для проверки сразу на несколько инфекций с использованием всего нескольких капель крови.

По данным журнала Nature Medicine, испытания, проведенные на больных сифилисом и ВИЧ в Руанде показали, что устройство за считанные минут с точностью в почти 100% определяет эти инфекции. Себестоимость устройства составляет 1 доллар. Это гораздо дешевле ныне используемых лабораторных тестов. Результаты тестов видны невооруженным взглядом или с использованием несложногочитывающего устройства.

«Замысел в том, чтобы иметь большой набор диагностических тестов, пригодный для использования в любых условиях во всем мире, вместо того, чтобы заставлять пациентов являться в клинику для сдачи крови и затем несколько дней ждать результатов», – говорит профессор Самуил Сиа, который возглавил группу разработчиков.

Сотни пациентов воспользовались этим устройством во время испытания в Кигали в Руанде. Точность диагностики в случае ВИЧ составила 95%, а в случае сифилиса – 76%.

Исследователи надеются использовать mChip при диагностике инфекционных заболеваний, передающихся половым путем, у беременных женщин, особенно в странах Африки.

Возможно также изготовление версии этого устройства, которое диагностировало бы рак простаты. Напомним, в ноябре прошлого года группа ученых из Университета Эразмус в Роттердаме разработала новый метод определения возраста человека, что может быть использовано в криминалистике.

CHARACTERISTICS OF IMMUNOLOGICAL CHANGES OF PATIENTS WITH LIMITED SCLERODERMA DEPENDING ON THE STAGE OF DISEASE

V.V. Savenkova

Resume. On the basis of these studies estimated the cellular; humoral immunity and immunomorphological changes in the skin of patients with limited scleroderma, depending on the stage of disease. Clarified some links of the pathogenesis of the disease. Established diagnostic markers that characterize the severity of the process and allow to assign an adequate therapy.

Keywords: limited scleroderma, cellular immunity, humoral immunity, immunomorphological violations, pathogenesis.

ІНТЕНСИВНІСТЬ АПОПТОЗУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНОВИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ПСОРІАЗ

E.M. Солошенко, Н.В. Жукова

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМНУ», Харків

Резюме. Представлені результати дослідження інтенсивності апоптозу та вмісту інтерлейкінів у хворих на розповсюджений псоріаз в залежності від стадії процесу, клінічних його прояв та сезонності перебігу. На фоні вірогідно підвищеної вмісту усіх інтерлейкінів в прогресивну і стационарну стадії псоріазу, у порівнянні з практично здоровими особами контрольної групи, встановлено вірогідно підвищену інтенсивність запограмованої загибелі клітин тільки в прогресивну стадію.

Ключові слова: псоріаз, апоптоз, інтерлейкіни.

ВСТУП

Відомо, що фізіологічно існують дві форми загибелі клітин – некроз, як пасивний процес масового руйнування клітин на відповідь агресогенної дії якогось агента, та апоптоз, як активний, фізіологічний процес, що строго генетично контролюється організмом. Основу апоптозу складають зміни біохімії клітини: активація ферментативних шляхів, виникнення енергетичного дисбалансу з дисфункцією мітохондрій, порушення йонного гомеостазу та фізіко-хімічних якостей клітинних мембрани. Фактично апоптоз є механізмом, за допомогою якого відбувається елімінація пошкоджених та чужерідних клітин, а також клітин з генетично дефектним апаратом [1]. Якщо стан епідермісу при псоріазі є відображенням трьох фундаментальних процесів, що протікають в клітинах шкіри-кератиноцитах: проліферації, диференційовки та апоптозу, то можна припустити, що здійснення запуску апоптозу в кератиноцитах відбувається за допомогою активованих Т-клітин, на яких експресується FAS-ліганд, котрий з'єднується з FAS-рецептором, який, в свою чергу, експресується на кератиноцитах лише пошкодженого епідермісу. Щодо ж ключевого моменту в патогенезі псоріазу, то можна погодитися з останніми літературними даними, що при псоріазі головними є порушення взаємодії Т-клітин та кератиноцитів, коли зменшується кількість стволових кератиноцитів, які не приймають участі в активному життєвому

циклу, і, навпаки, збільшується кількість активно проліферуючих кератиноцитів, апоптична загиbelь котрих дуже знижена, а, при цьому, як слідство вказаних процесів, розвивається гіперпроліферація кератиноцитів, що і обумовлює появу на шкірі хворих папул та бляшок [2].

Мета даної роботи – дослідження інтенсивності апоптозу та вмісту інтерлейкінів у хворих на розповсюджений псоріаз в залежності від стадії процесу, клінічних його прояв та сезонності перебігу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Інтенсивність фактору апоптозу досліджували за допомогою тест-системи IFA(Австрія). Вміст інтерлейкінів 1 β (ІЛ-1 β), 2 (ІЛ-2), 4 (ІЛ-4), 6 (ІЛ-6), а також фактор некрозу пухлин альфа людини (TNF- α) в сироватці крові виявляли за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва ВАТ «Протеїновий контур» (Росія), вміст інтерлейкінів 8 (ІЛ-8) та 10 (ІЛ-10) – тест-систем виробництва «Diaclone» (Франція), інтерлейкіну 13 (ІЛ-13) – тест-системи виробництва «Biosource» (США).

Статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою пакетів прикладних програм STATISTIKA 6.0 та SPSS 7.5. Графічна інтерпретація виконана за допомогою стандартного пакета прикладних програм «Office Professional 2007» фірми Microsoft Corporation на ПК типу «Pentium».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під наглядом знаходилось 137 хворих на псоріаз, з яких у 16 – була стаціонарна стадія, а у 121 – прогресивна стадія псоріазу. Дослідження інтенсивності апоптозу в залежності від стадії перебігу захворювання дозволило виявити вірогідне його підвищення у зрівнянні з практично здоровими особами у хворих лише на прогресивну стадію. У хворих на стаціонарну стадію цей показник мав тільки тенденцію до підвищення і вірогідно не відрізнявся від показників осіб контрольної групи (табл.).

Ці дані дають підставу розглядати високий рівень інтенсивності апоптозу при прогресивній стадії перебігу псоріазу не тільки в якості одного із важливих механізмів його патогенезу, але й в якості критерія гостроти процесу. Аналіз результатів досліджень в залежності від клінічних варіантів перебігу свідчив, що інтенсивність апоптозу вірогідно підвищена у хворих на великобляшковий, ексудативний та бляшковий псоріаз, що асоційований з псоріатичною артропатією, у порівнянні зі хворими на краплевидний псоріаз.

В залежності від сезонності перебігу результати досліджень вказували на вірогідне зниження інтенсивності апоптозу у хворих на літній тип перебігу у порівнянні з відповідними показниками у хворих на зимовий тип та у хворих з перебігом процесу, при якому відмічається втрата сезон-

ності. Дослідження в залежності від типу вищої нервової діяльності дозволило виявити різницю даних між меланхоліками та флегматиками, які були вірогідно вищими у меланхоліків. В залежності від соматотипів встановлена відмінність інтенсивності процесів апоптозу між нормостеніками і астеніками, гіперстеніками і астеніками, при цьому у астеників показники інтенсивності апоптозу були вірогідно знижені у порівнянні з нормостеніками і гіперстеніками.

Щодо вивчення механізмів індукції апоптозу, то досліджували вміст вітаміна Е, оскільки відомо, що цей вітамін впливає на функції передавання апоптичного сигналу. Результатами цих досліджень встановлено, що у хворих, незалежно від стадії перебігу псоріазу, виявляється значне підвищення вмісту вітаміну Е, що дозволяє припустити, що цей вітамін при псоріазі, поряд з антиоксидантною дією, може мати вплив на функції передачі апоптичного сигналу, а саме – на активацію каспаз і FAS-рецепторів, а також на процеси, які відбуваються в мітохондріях і ядрах [3].

Серед інших індукторів апоптозу проводили дослідження в сироватці крові вмісту поліпептіду Ендотеліну-1 (ET-1), що складається із 21 амінокислотного залишка. Аналіз цих досліджень дозволив виявити вірогідне підвищення вмісту ET-1 у хворих як на прогресивну, так і стаціонарну стадії. Можна припустити, що підвищений рівень ET-1 у хворих з різними стадіями процесу вказує як на ускорення темпу диференційовки

Таблиця

Фактор апоптозу та інтерлейкіни у хворих на псоріаз залежно від стадії перебігу

Показники	Прогресивна стадія		Стаціонарна стадія		Контрольна група	
	Кількість хворих	M±m	Кількість хворих	M±m	Кількість хворих	M±m
Фактор некрозу пухлин ФНП-α (пкг/мл)	121	357,61±20,40 ³	14	331,02±28,15 ³	23	55,50±2,13 ^{1,2}
ІЛ-1β (пкг/мл)	115	49,57±2,42	12	43,45±1,96	26	27,63±2,27
ІЛ-2 (пкг/мл)	106	49,86±4,85	15	70,38±8,55	26	23,93±2,41
ІЛ-4 (пкг/мл)	107	43,73±20,44	15	38,40±3,45	26	32,96±1,87
ІЛ-6 (пкг/мл)	78	49,11±1,47 ³	16	55,10±11,65 ³	26	17,99±1,14 ^{1,2}
ІЛ-8 (пкг/мл)	78	61,69±1,49	16	67,01±1,12	26	34,65±2,27
ІЛ-10 (пкг/мл)	29	9,1±0,45	10	6,3±0,31	10	3,39±0,22
Фактор апоптозу FASx (пкг/мл)	121	428,22±40,712,3	16	4,93±4,121	26	3,63±0,781

Примітка: 1 – вірогідно відрізняється від показників хворих на прогресивну стадію, 2 – вірогідно відрізняється від показників хворих на стаціонарну стадію, 3 – вірогідно відрізняється від показників контрольної групи.

тканин та інтенсивності апоптозу [4], так і на порушення ендотелія судин при псоріазі. Останні припущення підтверджувались результатами вивчення згортаемості крові, оскільки у хворих на прогресивну стадію псоріазу реєструвалось вірогідне підвищення вмісту розчинених фібріномономерних комплексів, що вказувало на активацію внутрішньосудинного згортання крові. Результатами досліджень регуляторів міжклітинних взаємодій – інтерлейкінів, які продукуються активованими імунокомпетентними клітинами і впливають на процеси клітинної проліферації, диференціювання та функціональну активність клітин, встановлено, що у хворих на псоріаз, як в прогресивну, так і в стаціонарну стадії, в сироватці крові виявляється вірогідно підвищений вміст фактору некрозу пухлин у порівнянні з особами контрольної групи, що може вказувати на його значення не тільки в проліферації та диференціюванні різних типів клітин, активації Т- і В-лімфоцитів, але і в регулюванні процесів інтенсивності апоптозу.

Аналіз вмісту низькомолекулярних гормоноподібних біомолекул – інтерлейкінів, що продукуються активованими імунокомпетентними клітинами і впливають на процеси клітинної проліферації, диференціювання та функціональну активність клітин, являється фактично регуляторами міжклітинних взаємодій, представлений в таблиці. Як свідчать дані табл., серед усіх досліджених інтерлейкінів у хворих на псоріаз, як в прогресивну, так і в стаціонарну стадію, реєструється вірогідно підвищений вміст усіх інтерлейкінів: інтерлейкіну 1 (ІЛ-1), інтерлейкіну 2 (ІЛ-2), інтерлейкіну 4 (ІЛ-4), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 8 (ІЛ-8), інтерлейкіну 10 (ІЛ-10) та фактору некроза пухлин (ФНП) у порівнянні з практично здоровими особами контрольної групи. Ці дані дають можливість припустити, що в прогресивну і стаціонарну стадію псоріазу активується гуморальний імунітет та міжклітинні відносини. Щодо ІЛ-6, то не виключено, що у хворих на псоріаз цей цитокін приймає активну участь в стимулюванні проліферації та індукції цитотоксичних Т-лімфоцитів (СД8), а також в індукції диференціювання В-клітин в антитілопродуценти [5]. Є підстави вважати, що ІЛ 8, як прозапальний цитокін, виконує роль індуктора гострої запальної реакції за рахунок міграції нейтрофілів в ланку проникнення антигена, а в кооперації з іншими інтерлейкінами посилює проліферацію і диференціювання стволових клітин, активацію СД4 і СД8 Т-лімфоцитів, оскільки відомо, що цей інтер-

лейкін продукується не тільки Т-лімфоцитами, на яких виявлені рецептори для ІЛ-8, але й епідермоцитами псоріатичних ланок уражень, макрофагами, епітеліальними клітинами нирок, ендотеліоцитами [6]. Вміст ІЛ-10, як антizапального цитокіна, вірогідно підвищено у 89,6 % обстежених, до того ж значно більше підвищення його вмісту реєструється у хворих на стаціонарну стадію. Можна припустити, що ІЛ-10, як один із самих важливих регуляторних цитокінів, направляє характер імунної відповіді (пригнічує клітинну відповідь і стимулює гуморальну відповідь) [7]. Щодо фактору некрозу пухлин (ФНП), який в нормальніх фізіологічних умовах функціонує як імунорегуляторний медіатор, за рахунок котрого забезпечується зрист, проліферація та диференціювання різних типів клітин, активація Т- і В-лімфоцитів, а також регулювання апоптозу, то його підвищений вміст у хворих на псоріаз пов'язано, не виключено, з порушеннями процесів апоптозу [5]. При порівняльному аналізу вмісту інтерлейкінів у хворих на прогресивну і стаціонарну стадію псоріазу встановлено, що вірогідних відзнак між ними не виявлено.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на прогресивну стадію псоріазу виявлено вірогідне підвищення інтенсивності фактору апоптозу, навпаки, у хворих на стаціонарну стадію цей показник вірогідно не відрізняється від відповідного показника осіб контрольної групи.
2. Інтенсивність запрограмованої загибелі клітин вірогідно підвищена у хворих на великобліашковий, ексудативний та бліашковий псоріаз, асоційований з псоріатичною артропатією.
3. Встановлено вірогідне зниження інтенсивності фактору апоптозу у хворих на літній тип перебігу псоріазу у порівнянні з відповідними показниками у хворих на зимовий тип та у хворих з втратою сезонності.
4. У хворих на псоріаз-астеників реєструється вірогідне зниження інтенсивності фактору апоптозу у порівнянні з нормостеніками і гіперстеніками.
5. При прогресивній і стаціонарній стадіях псоріазу виявлено вірогідне підвищення вмісту усіх інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та ФНП) у порівнянні з практично здоровими особами контрольної групи, що свідчить про активацію гуморального імунітету та міжклітинних відносин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Программированная клеточная гибель кератиноцитов и ее роль в патогенезе некоторых заболеваний кожи / В.И. Прохоренков, Т.Г. Рукша, Л.Л. Петрова, А.Б. Салмина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 4. – С. 4-7.
2. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / Под ред. А. В. Карапулова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 651 с.
3. Петрова Г.В., Капралов А.А., Донченко Г.В. Витамин Е и апоптоз // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т. 75, № 6. – С. 25-33.
4. Визир В.А., Березин А.Е. Роль Эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности // Укр. медичний часопис. – 2003. – № 3 (35). – С. 5.
5. Аутоиммунные нарушения, интерлейкины 10, 4, 6 и фактор некроза опухоли у больных системной красной волчанкой /С.М. Иванова, Н.Н. Вейко, Т.А. Рязанцева, А.И. Сперанский // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 21-39.
6. Кудрина М.И. Антицитокиновая терапия – новое направление в лечении псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 3-8.
7. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом /Л.И. Макрушева, В.А. Самсонов, А.Г. Саруханова, М.В. Савватеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 4. – С. 4-6.

**ИНТЕНСИВНОСТЬ АПОПТОЗА
ІНТЕРЛЕЙКОНІВ
У БОЛЬНИХ РАСПРОСТРАНЕННИМ
ПСОРИАЗОМ**

Э.Н. Солошенко, Н.В. Жукова

Резюме. Представлены результаты исследования интенсивности апоптоза и содержания интерлейкинов у больных распространенным псориазом в зависимости от стадии процесса, клинических проявлений и сезонности течения. На фоне достоверно повышенного содержания всех интерлейкинов при прогрессивной и стационарной стадиях псориаза, по сравнению с практически здоровыми лицами контрольной группы, установлена достоверно ускоренная запрограммированная гибель клеток только в прогрессивную стадию.

Ключевые слова: псориаз, апоптоз, интерлейкины.

**APOPTOSIS INTENSITY
AND INTERLEUKIN STATUS
IN PATIENTS WITH SPREAD
PSORIASIS**

E.M. Soloshenko, N.V. Zhukova

Resume. The results of apoptosis intensity and interleukin content are presented in patients with spread psoriasis depending on process stage, clinical manifestations and course seasonality. Reliably accelerated programmed cell destruction is revealed only at progressive stage on the background of reliably increased content of all interleukins during progressive and stationary stages of psoriasis in comparison with practically healthy persons of the control group.

Keywords: psoriasis, apoptosis, interleukins.

ВПЛИВ ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ «ЛІЗОМУКОЇД» НА М'ЯКІ ТКАНИНИ ПОРОЖНИНИ РОТУ У ХВОРИХ НА ЧЕРВОНИЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ ПРИ СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ

О.В. Єлісєєва, Я.Ф. Кутасевич, І.І. Соколова, Г.К. Кондакова

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України»
Харківський національний медичний університет

Резюме. Досліджено стан процесів перекисного окислення ліпідів у слизні хворих на типовий червоний плоский лишай шкіри (ЧПЛ) у сукупності із хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП). Одержані дані, які свідчать про зниження у цих хворих резистентності до перекисного окислення, що може бути одним із механізмів ушкодженні тканин порожнини рота. Розроблено комплекс лікувально-профілактичних заходів, до якого входить: системна терапія ЧПЛ, професійна гігієна порожнини рота із застосуванням зубного еліксиру «Лізомукоїд», лікувально-профілактичної зубної пасті «Лакалут актив». Запропоновані методи терапії є достатньо ефективними для лікування ХГП на тлі ЧПЛ типової форми.

Ключові слова: перекисне окислення ліпідів, червоний плоский лишай, хронічний генералізований пародонтит, «Лізомукоїд».

ВСТУП

Червоний плоский лишай (ЧПЛ) є хронічним рецидивуючим дерматозом [14, 17, 18]. Частота ЧПЛ серед населення в останні роки виявила тенденцію до зростання, не зважаючи на удосконалення методів діагностики та лікування захворювання [2, 10, 14]. У загальній патології слизової порожнини рота ЧПЛ займає одне з провідних місць (1/3 всіх стоматологічних хворих з ураженнями слизової оболонки порожнини рота) [2, 13, 16], частіше спостерігається у жінок у віці від 40 до 65 років [17, 18, 19, 20].

Поширеність та тяжкість генералізованого пародонтиту особливо залежать від перебігу захворювань слизової оболонки порожнини рота та захворювань, які проявляються ураженнями слизової оболонки порожнини рота. До таких захворювань відносять, насамперед, червоний плоский лишай [12]. Загальним патогенетичним чинником для генералізованого пародонтиту та ЧПЛ, в тому числі при їх поєднанні, є запалення, так як генералізований пародонтит – запалення тканин пародонту, яке характеризується деструкцією періодонта та зв'язувального апарату альвеолярної кістки [5], а червоний плоский лишай – хронічне

запальне захворювання шкіри та слизових оболонок порожнини рота [6].

Слизова оболонка порожнини рота є складною багатофункціональною системою, яка навіть до періоду появи патологічних елементів може в більшій ступені, ніж карієс чи хвороби пародонту бути показником загального здоров'я організму [7]. При нормальних умовах в організмі зберігається рівновага між швидкістю окислення ліпідів та активністю антиоксидантної системи, що є одним з основних показників гомеостазу [11, 15]. При порушенні рівноваги між названими системами відбувається збільшення кількості оксидантів, які викликають ушкодження біологічних молекул в клітинах.

Метою дослідження стало вивчення стану процесів перекисного окислення ліпідів у слизні хворих на червоний плоский лишай шкіри у сукупності із хронічним генералізованим пародонтитом.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Були досліджені три групи осіб:

I група – хворі на хронічний генералізований пародонтит, який перебігає на тлі типової форми

червоного плоского лишаю шкіри (ЧПЛ) (12 осіб);

2 група – група хворих на хронічний генералізований пародонтит (ХГП) без супутньої патології, зокрема ЧПЛ (19 осіб);

3 група – група практично здорових донорів (контроль) (19 осіб).

Групи обстежених були подібні за віковим та статевим складом. Із груп спостереження були виключені особи із тяжкими супутніми соматичними (серцево-судинними, ендокринними, нервовими, імунологічними, онкологічними захворюваннями) та інфекційними захворюваннями в стадії загострення патологічного процесу. Давність захворювання складала від 3 місяців до 20 років.

Усім хворим проводили комплексне обстеження тканин пародонту. Стан пародонту оцінювали на основі скарг хворих, об'ективного стоматологічного обстеження в динаміці із визначенням основних гігієнічних та пародонтальних індексів, а саме: спрощений індекс гігієни за Гріном – Вермільоном (1964); папілярно-маргінально-альвеолярний (PMA) С. Parma (1960); пародонтальний індекс (PI) A.L. Russel (1956). З метою виявлення та оцінки патологічних змін кісткової тканини проводили рентгенологічне дослідження зубошлепеної системи, а саме ортопантомографію.

В якості матеріалу для дослідження стану процесів перекісного окислення ліпідів на органному рівні служила нестимулівана змішана слина пацієнтів та осіб контрольної групи, яка була взята вранішні часи натщесерце у кількості 10 мл в чисті пробірки. Одержану змішану сливу центрифугували при 1500 об/хв протягом 10 хвилин,

збирали надосадну фракцію та використовували для подальшого дослідження. Для оцінки рівня та характеру вільнорадикального окислення було використано чотири показники: рівень ТБК-активних продуктів [4], активність каталази [10], супероксиддисмутази [9] та функціональний показник вільно-радикального окислення (ФП ВРО) [1]. ФП ВРО визначався за методикою Ардаматського за формулою: $SOD / TBK-an$ (ум. од.). Цей показник характеризує співвідношення основного ферментного антиоксидантного фактору із показником патогенної дії вільних радикалів і дозволяє більш повно відобразити сутність дії вільнорадикального окислення [1].

Одержані данні були статистично опрацьовані на персональному комп'ютері за допомогою прикладних програм Windows-98, Microsoft Excel 2007. Для порівняння середніх показників при нормальному розподілі варіант застосовували параметричний критерій вірогідності розходження Стьюдента-Фішера (t). Розходження вважали статистично значимими при $P < 0,05$ [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у хворих як на ХГП, так і у хворих на ХГП у поєднанні з ЧПЛ спостерігається підвищення змісту кінцевих продуктів процесів перекісного окислення ліпідів. Але у хворих на ЧПЛ спостерігається значне (в 1.8 рази) збільшення вмісту ТБК-активних продуктів (табл.1), що свідчить про більш виражену активацію процесів перекісного окислення ліпідів на органному рівні у цих хворих.

Таблиця 1

Зміст ТБК-активних продуктів, активність каталази та супероксиддисмутази в слині
у пацієнтів різних груп

Обстежені групи	Рівень ТБК-активних продуктів	Активність каталази	Активність СОД	ФП ВРО
Практично здорові донори, n=19	0.571 ± 0.036	5.3 ± 0.69	13.7 ± 0.53	22,47±1,45
Хворі на хронічний генералізований пародонтит, n=19	0.786 ± 0.13 * < 0.05	4.3 ± 0.36.	10.6 ± 0.99 * < 0.01	14,66±1,39 * < 0.01
Хворі на хронічний генералізований пародонтит з ЧПЛ, n=12	1.04 ± 0.04 * < 0.01 ** < 0.05	4.13 ± 0.58	10.6 ± 1.3 * < 0.05	10,70±1,29 * < 0.01 ** < 0.05

Примітка: * – вірогідність дана порівняно з групою практично здорових донорів; ** – вірогідність дана порівняно із хворими на ХГП.

Таблиця 2

Зміна гігієнічного та пародонтальних індексів під впливом лікування

Індекс	До лікування	Через 14 днів	Через 3 міс.
Індекс гігієни, бали	1.57±0.17	0.84±0.12	0.93±0.09
PMA, бали	21.98±1.86	15.55±0.35	16.09±0.07
PI, бали	1.33±0.05	0.86±0.05	0.88±0.05

Активність ферментів антиоксидантного захисту у сліні пацієнтів знижена. Особливо значні зміни відбуваються в активності СОД у хворих обох досліджуваних груп. Інтенсивність вільно-радикального окислення залежить від співвідношення про-та антиоксидантів. Саме його можна виявити за допомогою розрахунку ФП ВРО. Розрахунок цього показника у хворих на ХГП та ЧПЛ у сполученні з ХПГ показав, що у хворих на ЧПЛ цей показник найменший, що вказує на патогенетичне значення ВРО.

Одержані дані свідчать про зниження резистентності до перекісного окислення на органному рівні та може бути одним із механізмів ушкодження тканин порожнини рота. Проведені дослідження підтверджують участь окисного стресу у патогенезі ЧПЛ та вказують на необхідність застосування антиоксидантів та антигіпоксантів в комплексній терапії.

Ураховуючи одержані дані, хворим з поєднаним перебіgom червоного плоского лишаю типової форми та хронічного генералізованого пародонтита початкового та легкого ступеня була призначена комплексна терапія, яка включала системну терапію ЧПЛ та місцеве лікування ХГП. Хворим призначали делагіл по 1 таблетці 2 рази на день, ксантиналу нікотинат по 1 таблетці 3 рази на день, вітамін Е в капсулах по 1 капсулі 100 мг 1 раз на добу. Лікування ХГП включало призначення полоскання ротової порожнини зубним еліксиром «Лізомукоїд» (Україна) (безспиртовий лікувально-профілактичний зубний еліксир, який містить лізоцим, полівалентний інгібітор протеолітичних ферментів овомукоїд, активатор лізоциму (цетрімід) та інші допоміжні сполуки; ТУ У 24.5-13903778-37-2005) 3-5 раз на добу протягом 1-2 хвилин протягом 14 діб, після кожного прийому їжі. Традиційне чищення зубів пастою «Лакалут актив» (Німеччина) з активними діючими речовинами: алюмінію лактат, алюмінію фторид, хлоргексидин, алантойн, вранці після їжі та ввечері перед сном. Також до лікувальної схеми

включили таблетки «Лісобакт» (Росія) шляхом їх розсмоктування по 2 таблетки 3-4 рази на день.

З метою оцінки клінічної ефективності лікувальних заходів, що були нами запропоновані, визначали гігієнічні та пародонтальні індекси в динаміці патологічного процесу (табл. 2).

Папілярно-маргінально-альвеолярний (PMA) індекс дозволяє об'єктивно оцінити ступінь вираженості запалення в пародонті, показник суттєво зменшився ($p < 0,05$) з показників 21.98±1.86 балів (до лікування) до значення 15.55±0.35 балів (після лікування). Під впливом лікування, що проводилось, у віддалений термін пародонтологічного спостереження (3 місяці) цей показник склав 16.09±0.07 балів. Пародонтальний індекс характеризує тяжкість запально-деструктивних змін у пародонті. Як можна побачити з таблиці 2, під впливом лікування, цей індекс не зазнав суттєвих змін (з 1.33±0.05 балів до 0.86±0.05 балів після лікування, $p > 0,05$ та у віддалені строки спостереження (3 міс.) 0.88±0.05 балів). Дані результати дослідження говорять, що під впливом лікування відбувається тільки ліквідація запальних явищ у тканинах пародонту, а усунення пародонтальних кишень не відбувається. На тлі зникнення запальних явищ спостерігалось поліпшення гігієнічного стану порожнини рота. Через 14 днів після початку лікування спрощений індекс гігієни (по Гріну – Вермільону) зменшився до значення 0.84±0.12 балів у порівнянні з початковим показником до лікування (1.57±0.17 балів, $p < 0,05$). Подальша сприятлива тенденція реєструвалась у віддалені строки (3 міс.) стоматологічного спостереження – 0.93±0.09 балів.

Проведене клінічне дослідження дозволило встановити, що комплекс лікувально-профілактичних заходів, таких як: системна терапія ЧПЛ, професійна гігієна порожнини рота із застосуванням зубного еліксиру «Лізомукоїд», лікувально-профілактичної зубної пасті «Лакалут актив», є достатньо ефективним для лікування ХГП на тлі ЧПЛ типової форми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ардаматский Н.А., Абакумова Ю.В., Корсунова Е.Н. Методика определения физиологического и патологического перекисного окисления. // Экоген 1994. – № 4 – С. 9.
2. Баранник Н.Г. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. К вопросу об этиопатогенезе // Вестник стоматологии. – 1995. – № 1. – С. 14-17.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. Практика. 1999. – 459 с.
4. Гончаренко М.С., Латинова А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов. Лаб дело 1985; 11: 60-61.
5. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. – М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2009. – 336 с.
6. Довжанская С.И., Слесаренко Н.А. Красный плоский лишай. – Саратов: Изд-во Саратовск. Ун-та, 1990. – 176 с.
7. Казарина Л.Н., Гажва С.И. Опыт лечения больных КПЛ // Казанский вестник стоматологии. – 1998. – № 2. – С. 86.
8. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16-18.
9. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина Текст. / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопросы медицинской химии. 1990. – Т. 3 6 , № 2. – С. 88-91.
10. Лукиных, Л.М. Перекисное окисление липидов как одно из звеньев патогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Лукиных Л.М., Тиунова Н.В. // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2, вып. 2. – С. 105-107.
11. Петрова Л.В. Клиника, патогенез и лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002.
12. Рабинович О.Ф., Эпельдимова Е.Л. Методы диагностики и местного лечения заболеваний слизистой оболочки рта (красный плоский лишай, рецидивирующий афтозный стоматит, декубитальные язвы) // Стоматология. – 2005. – № 3. – С. 58-63.
13. Свистунов І.В. Біохімічні показники у хворих на червоний плоский лишай: значення для діагностики, лікування та прогнозу // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. – 2004. – № 1. – С. 11-14.
14. Святенко Т.В. Червоний плоский лишай: діагностика та лікування. «Каштан». – Донецьк, 2008, 271 с..
15. Basic aspects and measurement of the antioxidant vitamins A and E M. Marquez, C.E. Yerez, R. Sutil-Naranjo [et al.] Invest Clin. 2002. N 3. – P. 191-204.
16. Esmaily N., Emami Rasavi H. Oral lichen planus: frequency and clinical feature // J. Eur. Acad.Dermatol.Venereol. – 2003. – Vol. 17, Suppl. 3. – P. 286.
17. Findler, M. Images in clinical medicine. Oral lichen planus as a clinical sign of graft-versus-host disease / M. Findler, A.A. Garfunkel // N Engl J Med. 2003. – Vol. 349. – N 23. – P. 22-23.
18. Persić S. Oral lesions in patients with lichen planus / Mihić LL, Budimir J, Situm M, Bulatz V, Krolo I. // Acta clinica Croatica. – 2008. – № 47(2). P. 91-96.
19. Rossi L, Colonsanto S. Clinical consideration and statistical analysis on 100 patient with oral lichen planus // Minevra Stomatol. – 2000. Vol. 49(9). P. 393-398.
20. Sugermann P.B., Savage N.W. Oral lichen planus: cause, diagnosis and management // Aust. Dent. J. – 2002. – Vol. 47. – P. 290-297.

**ВЛИЯНИЕ ЗУБНОГО ЭЛИКСИРА
«ЛИЗОМУКОИД» НА МЯГКИЕ ТКАНИ
ПОЛОСТИ РТА БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ
ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ ПРИ СТОМАТО-
ЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**

**О.В. Елісєєва, Я.Ф. Кутасевич,
І.І. Соколова, А.К. Кондакова**

Резюме. Изучено состояние процессов перекисного окисления липидов в слюне больных типичным красным плоским лишаем кожи (КПЛ) в сочетании с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП). Полученные данные свидетельствуют о сниженнной у этих

**THE INFLUENCE OF THE DENTIFRICE
WATER ‘LIZOMUKOID’ ON SOFT
TISSUES OF THE ORAL CAVITY OF
PATIENTS WITH ORAL LICHEN PLANUS
TOGETHER WITH DENTAL PATHOLOGY**

**O.V. Yeliseyeva, Y. F. Kutasevich,
I.I. Sokolova, A.K. Kondakova**

Resume. The state of processes of lipid peroxidation in saliva of patients with oral lichen planus (OLP) together with chronic generalized periodontitis (CGP) has been studied. The obtained results show that these patients have reduced peroxidation resistance that can be one of the mechanisms of the oral

больних резистентності к перекисному окисленню, що може бути одним із механізмів повреждения тканей полости рта. Разроблено комплекс лічебно-профілактических мероприятий, в якому входить: системна терапія КПЛ, професіональна гигієна полости рта з використанням зубного еликсира «Лизомукойд», лічебно-профілактическої зубної пасты «Лакалут актив». Предложенный метод терапии оказался достаточно эффективным для лечения ХГП на фоне ЧПЛ.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, красный плоский лишай, хронический генерализованный пародонтит, «Лизомукоид».

cavity damage. The complex of medical and preventive measures that includes systemic therapy of OLP, professional oral cavity hygiene with use of the dentifrice water «Lizomukoid» and medical-preventive toothpaste «Lakalut activ» has been worked out. The proposed therapeutic method turned to be most effective for treatment of OLP together with CGP.

Keywords: processes of lipid peroxidation, oral lichen planus, chronic generalized periodontitis, «Lizomukoid».

Новини медицини

ВОЗ: Каждый третий человек на планете заражен гепатитом

Всемирная организация здравоохранения накануне Всемирного дня борьбы с гепатитом, который впервые проводится в четверг, 28 июля, заявила, что вирусными гепатитами заражены более двух миллиардов жителей Земли.

По информации ВОЗ, от гепатита в мире ежегодно умирает около миллиона больных. Наибольшую долю в структуре заболеваемости занимает гепатит В, носителями которого являются около двух миллиардов человек. Широкое распространение возбудителя этой инфекции обусловлено его способностью передаваться через кровь, в том числе внутриутробно, а также через нестерильные шприцы и хирургические инструменты.

В сообщении ВОЗ отмечается, что большинство носителей вируса не подозревают о своем заражении. В связи с этим международная организация призвала стран-участниц сосредоточить усилия на диагностике вирусных гепатитов.

Кроме того, ВОЗ напомнила о необходимости проведения профилактических мероприятий. По данным организации, 180 из 193 ее членов включили вакцинацию от гепатита В в национальные календари прививок.

Напомним, в мае прошлого года заместитель министра здравоохранения Украины Василий Лазоришинец заявил, что Украина страдает от тяжелейшей эпидемии гепатита среди стран Европы и СНГ. В то же время, по его словам, сегодня государство признало эту проблему, и готово вместе с общественными организациями помочь решить ее.

Источник: korrespondent.net

ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ С УЧЕТОМ СМЕШАННОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

Л.В. Иващенко

ГУ «Інститут дерматології і венерології НАМН України»

Резюме. Урогенітальний хламідіоз з урахуванням смешаного інфіцировання являється острій медико-соціальної проблемою, яка потребує активного пошуку нових ефективних терапевтических схем, які включають сучасні імунотропні лікарські засоби, ліки з метаболічним дієством, а також антимікотики. Іменно тому з метою підвищення ефективності стандартної противомікробної терапії урогенітального хламідіозу був розроблено та запропоновано комплексний метод лікування з використанням цих препаратів.

Ключові слова: урогенітальний хламідіоз, смешанна інфекція, этиологія, патогенез, лечение хламідійної інфекції, фактори неспецифичної захисту, корекція иммунного статуса.

ВСТУПЛЕНИЕ

Урогенітальні хламідіози являються самими распространенными среди инфекций, передающимися половым путем (ИППП). По последним оценочным данным в мире, ежегодно этой патологией заболевают около 90 миллионов людей (Gerbase et al., 1998).

Способность хламидей к персистенции, частые затяжные и хронические формы болезни, развитие восходящей и диссеминированной инфекции, значительная роль хламидей в патологии беременных, плода и новорожденных свидетельствует о том, что хламідіозы являются серьезной медико-социальной проблемой. Отсутствие выраженной клинической симптоматики, высокая частота смешанной инфекции (до 70%), отсутствие обязательной регистрации урогенитальных хламідіозов подчеркивают особую значимость своевременной лабораторной диагностики этой патологии и назначения адекватного лечения. [3, 6, 9].

Сложность этиотропного лечения хламідійной инфекции обусловлена многими факторами, но ведущими из них являются: ассоциированная инфекция, резистентность хламидей к антибиотикам, недостаточная концентрация последних в клетках очага воспаления, персистирующая форма инфекции, обусловленная иммунодефицитным состоянием больных. В связи с

этим необходим поиск эффективных препаратов широкого спектра действия для этиотропной терапии, применение в комплексном лечении средств, повышающих неспецифическую реактивность организма. [2, 3, 4, 7].

Клиническая картина хламідійного инфекционного процесса характеризуется скрытым течением и малосимптомностью. Хламідіоз имеет тенденцию к хронизации и характеризуется появлением таких осложнений, как бесплодие, невынашивание беременности, экстрагенитальные поражения. Хламидии часто встречаются в ассоциации с другими возбудителями мочеполовых инфекций, такими, как, микоплазмы, уреаплазмы, гонококки, трихомонады. Смешанные инфекции среди заболеваний передающихся половым путем, выявлены в 58% случаев, из них более трети имели сочетание трех и более возбудителей. [9].

Лечение урогенитального хламідіоза является актуальной и сложной проблемой современной венерологии. При лечении данной инфекции приходится сталкиваться со многими проблемами: высокая частота рецидивов (до 40%), наличие резистентности к существующим препаратам, снижение иммунитета, необходимость применения высоких доз антибиотиков [9]. Сложности, возникающие при лечении больных хламідійной инфекцией, обусловлены следующими факторами:

- высокая распространенность данной инфекции;
- как правило, малосимптомное течение в начале, и лишь спустя какое-то время возникает аднексит, простатит, эпидидимит или артрит;
- внутриклеточный характер паразитирования хламидий со склонностью к персистенции;
- частое сочетание хламидиоза с другой инфекцией, обусловленной микоплазмами, трихомонадами, условно-патогенной бактериальной флорой;
- высокая частота экстрагенитальной патологии у больных, которая нуждается в тщательной диагностике и лечении;
- необходимость тщательного подбора антибактериальных препаратов, применения высоких доз, обязательного подключения патогенетической терапии, в том числе и физических методов, стимуляции защитных сил организма [10].

Лечение больных урогенитальным хламидиозом основано на общих принципах комплексной и индивидуальной терапии при инфекционных болезнях. Используют средства комплексного лечения, которые необходимы конкретному больному в зависимости от локализации воспалительного процесса, характера патологических изменений, возникших в течение болезни, и общего состояния организма.

Лечение хламидийной инфекции во многих странах регламентировано соответствующими нормативными документами государственных органов здравоохранения и рекомендациями неправительственных организаций, объединяющих соответствующих специалистов [11, 12, 13].

Препаратами выбора при лечении данного заболевания традиционно являются тетрациклины, макролиды и фторхинолоны [9]. Однако во многих случаях терапия бывает мало или неэффективна, т.е. не приводит к элиминации возбудителя. Это обусловлено несколькими факторами. Отмечается увеличение количества микроорганизмов, устойчивых к антибактериальным препаратам. Также наблюдаются патологические изменения как в клеточном, так и гуморальном звеньях иммунитета, индуцируемые хламидиями. Происходит снижение уровня нейтрофилов и повышение содержания эозинофилов, снижение IgG и IgA при снижении относительного содержания клеток CD 22 (В-лимфоцитов). Развивается дисбаланс в клеточном звене: снижаются клетки CD4, наблюдается тенденция к повышению CD8, снижается иммунорегуляторный индекс. Факторы

неспецифического иммунитета характеризуются значительным повышением относительного содержания популяции естественных киллеров, а также недостаточной функциональной активностью опсоно-фагоцитарной системы [2, 5, 14].

Клеточная, гуморальная и неспецифическая части иммунной системы призваны защитить организм от хламидий. В ответ на их внедрение организме вырабатываются специфические антитела. Но, чтобы полностью избавиться от хламидий, одних антител недостаточно, так как выработка антител, а также фагоцитоз макрофагами возможны только в том случае, когда хламидийная клетка находится в стадии элементарного тельца в межклеточном пространстве. Когда же хламидия находится внутри клетки на стадии ретикулярного тельца, она абсолютно недоступна как для антител, так и для лимфоцитов и макрофагов. Кроме того, первичная хламидийная инфекция не индуцирует длительного специфического иммунитета [7, 10, 13].

Поэтому при лечении хронического урогенитального хламидиоза так важно применение иммуномодулирующих средств, как оказывающих действие на нейтрофильно-фагоцитарное и Т-клеточное звено иммунитета, так и способствующих индукции эндогенного интерферона (ИФН).

Сопутствующий хламидиозу иммунологический дисбаланс, многоочаговость поражения, склонность к персистенции, частое сочетание с другими возбудителями урогенитальных инфекций, легкое развитие осложнений, а также устойчивость *C. trachomatis* к действию стандартных антибактериальных препаратов определяют необходимость расширения терапевтического алгоритма с включением в него современных иммунотропных и симптоматических лекарственных средств. Именно поэтому с целью повышения эффективности стандартной противомикробной терапии урогенитального хламидиоза в современных условиях принято использовать различные иммунотропные препараты: интерферон и его индукторы, интерлейкины, различные иммуностимулирующие препараты, полученные путем химического синтеза или представляющие собой компоненты бактериальной стенки, и др. Определенный интерес представляет выявленное в последние годы антибактериальное действие интерферонов в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Антибактериальная активность интерферонов обусловлена повышением фагоцитарной

активности, образованием иммуноглобулинов, усилением цитотоксичности естественных киллеров. Антибактериальное действие наблюдается через 10 минут после контакта интерферона с культурой микробов, и в зависимости от дозы возникает бактериостатический или бактерицидный эффект. Влияние интерферона на бактерии не изменяет их морфологии, тинкториальных свойств, но значительно блокирует скорость формирования популяции в оптимальных условиях культивирования. Препараты ИФН повышают чувствительность бактерий к ряду антибиотиков, активируют механизмы захвата и протеолиза золотистого стафилококка, хламидий, легионелл, токсоплазм, листерий, кандид, трихомонад.

Способностью вырабатывать интерферон в той или иной степени обладают все клетки организма. Наиболее сильными продуцентами интерферона являются иммунокомпетентные клетки. Система интерферона не имеет ни специализированных клеток, ни специализированных органов, так как каждая клетка может быть заражена вирусом и должна иметь собственную систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации.

При стимуляции клеток индуктором (инфекционным агентом) происходит активация генов, кодирующих белки интерферона, и трансляция-продукция этих белков, в результате чего пораженные клетки начинают производить ИФН, который, с одной стороны, тормозит внутриклеточное размножение инфекционных агентов, с другой – усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I типа на поверхности пораженных клеток и вызывает активацию NK-клеток, которые начинают цитолиз поврежденных клеток и производят ИФН- γ , направляющий развитие иммунного ответа по клеточному, а не гуморальному пути. Активированные контактом с антигеном и ИФН макрофаги производят ряд цитокинов, в частности, ИЛ-12, который стимулирует дифференцировку незрелых CD4 лимфоцитов в Т-хелперы 1-го типа. Последние, в свою очередь, после презентации им антигена активируются и производят ряд цитокинов (ИЛ-2, 3, ФНО- α , ИФН- γ). Данный «цитокиновый коктейль» активирует цитотоксические CD8 Т-лимфоциты (киллеры), которые, также после презентации им антигена, начинают цитолиз зараженных клеток-мишеней. В итоге за счет цитотоксического действия Т-киллеров и NK-клеток, осуществляемого макрофагами фагоцитоза и прямого виростати-

ческого действия интерферона происходит элиминация инфекционного агента из зараженных клеток [4, 7].

Среди факторов неспецифической защиты важная роль отводится фагоцитарной активности мононуклеарных лейкоцитов. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют сделать вывод, что фагоцитарная функция макрофагов в отношении вирусной инфекции может регулироваться интерфероном, так как на протяжении вирусной инфекции Fc-опосредованная фагоцитарная активность макрофагов коррелирует с синтезом ИФН. При этом индукция и уровень интерферона зависят от функции Т-клеток. В настоящее время считается, что усиление фагоцитарной активности макрофагов, вызванное действием ИФН, связано с повышением на макрофагах экспрессии Fc-рецепторов. [8, 3, 13].

А вот, что происходит на практике в реализации данного механизма. Во-первых, выработка эндогенного ИФН происходит достаточно медленно и зачастую инфекционный агент размножается опережающими темпами. Во-вторых, потенциал клеток к выработке интерферона быстро иссякает (это особенно касается пораженных клеток), что существенно ограничивает защитные возможности организма. И наконец, в ходе растянутой во времени реализации этого механизма происходит избыточный синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, ФНО), которые вызывают опасные для пациента системные реакции – гипертермию, тахикардию, слабость, анорексию, артериальную гипотензию. Введение экзогенного интерферона позволяет избежать подобных нежелательных явлений, так как массивное его поступление в организм существенно превышает потенциальную скорость размножения инфекционного агента. Это приводит к тому, что элиминация инфекционного агента начинается задолго до того, как собственные клетки синтезируют эндогенный интерферон в достаточном количестве. Кроме того, введение интерферона позволяет разгрузить пораженные клетки и компенсировать их неспособность к продукции собственного ИФН в необходимых количествах. Топическое применение рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b оказывает выраженное воздействие на состояние местного иммунитета: он повышает киллерную активность иммунокомпетентных клеток (прежде всего CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов), усиливает клеточно-опосредованные реакции, стимулирует фагоцитоз, пролиферацию

В-лимфоцитов и синтез специфических антител, содержание sIgA и лизоцима в секретах. Интерферон альфа-2b проявляет синергизм с антибактериальными средствами за счет повышения продукции NO, стимулируя NO-зависимую бактерицидность [7, 6], а также за счет повышения чувствительности микроорганизмов к ряду противомикробных средств. Наконец, ускоренная элиминация инфекционного агента при введении экзогенного ИФН позволяет сократить сроки течения инфекционного процесса, что не позволяет концентрации провоспалительных цитокинов в кровотоке достигнуть критических значений. Для лечения инфекций мочеполового тракта предпочтительной лекарственной формой интерферона являются суппозитории, применение которых сопряжено с гораздо меньшим риском передозировки и связанных с этим нежелательных явлений по сравнению с инъекционными формами, а также позволяет создать высокую концентрацию препарата непосредственно в очаге инфекции [14].

Именно препараты интерферона в форме суппозиториев в последнее время находят все более широкое применение в клинической практике. Это объясняется, в первую очередь, возрастающим количеством урогенитальной патологии, вызванной инфекциями, передающимися половым путем, при лечении которых применение препаратов данной группы позволяет значительно снизить дозы и продолжительность курсов лечения антибактериальными и противовирусными препаратами. Уменьшение риска передозировки и связанных с этим нежелательных явлений обеспечивает ряд неоспоримых преимуществ суппозиториев перед инъекционными формами препаратов интерферонового ряда. Следует учитывать, что локальное применение интерферона в форме суппозиториев дает быстрый терапевтический эффект непосредственно в очаге поражения. В связи с этим нами были изучены научно-практические результаты исследований, сведения о которых представлены на страницах медицинских журналов и интернет-изданий, касающиеся эффективности применения современного препарата интерферона-альфа в форме суппозиториев – Генферон®. Это комбинированный лекарственный препарат, имеющий в своем составе следующие активные компоненты: интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2, таурин и анестезин. Интерферон обладает выраженным противовирусным, противомикробным и иммуномодулирующим действием. Противовирусный эффект опосре-

дован рецептор-зависимой активацией внутриклеточных ферментов 2'5'-олигоаденилатсинтазы и протеинкиназы, а также белков группы МХ, ингибирующих репликацию вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется в активации CD-8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток, усиления дифференцировки В-лимфоцитов и продукции ими антител со сменой их изотипа и повышением аффинности, активацией моноцитарно-макрофагальной системы и фагоцитоза, а также усиления экспрессии молекул МНС-I, что способствует, в первую очередь, амплификации клеточно-опосредованных реакций иммунной системы. Таурин – серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме в процессе метаболизма цистеина – широко применяется при целом ряде заболеваний. Таурин способствует нормализации метаболических процессов, обладает регенерирующими, reparативными, мембрano- и гепатопротекторными свойствами. Таурин действует и как антиоксидантное средство, непосредственно взаимодействует с активными формами кислорода, избыточное накопление которых способствует развитию патологических процессов (воспаление, интоксикация и т.д.). Сочетание интерферона с таурином в одной лекарственной форме позволяет обеспечить широкий спектр действия препарата и пролонгировать действие интерферона. Анестезин, являясь местным анестетиком, устраняет болезненные ощущения, зуд, жжение при обострении воспаления. Препарат не токсичен, не пирогенен, не обладает местно-раздражающим действием. Генферон® является комбинированным препаратом, оказывающим как местное, так и системное действие. Его терапевтический эффект является результатом действия входящих в его состав активных компонентов. Поэтому, целью исследования было изучение клинико-лабораторной эффективности комбинированного лечения смешанной урогенитальной инфекции (хламидийной, микоплазменной, трихомонадной), включающего применение системного противомикробного препарата в сочетании с топической иммуномодулирующей терапией.

МАТЕРИАЛЫ І МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 60 пациентов со смешанной хламидийной, уреаплазменной, трихомонадной инфекцией (25 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 19 до 58 лет. После проведения всех процедур обследования больные

были разделены на 2 группы по 30 человек. Контрольная группа состояла из 20 здоровых пациентов, обратившихся с целью профилактического осмотра.

Пациенты основной группы получали препарат Генферон 500 000 МЕ per rectum (мужчины) и 500 000 МЕ per vaginum (женщины) 2 раза в сутки в течение 5 дней до начала терапии, а затем Генферон 1000000 МЕ параллельно с системными противомикробными препаратами, начинали с противотрихомонадной терапии метронидазолом (0,5 г 2 раза в сутки внутривенно капельно, а пациентам с массой тела больше 90 кг – 3 раза), последующие 7 дней присоединяли антибактериальный препарат – левофлоксацин (Тайгерон) в виде внутривенных инфузий по 500 мг в сутки (для пациентов с массой тела более 90 кг суточная доза препарата увеличивалась до 1000 мг). В случае развития вторичного генитального кандидоза и дисбактериоза в лечебный комплекс включались противогрибковый препарат – Фуцис 150 мг, а также препарат метаболического действия Волвит – по 1 таб. в сутки на протяжении 1 месяца. Больным из группы сравнения была назначена терапия без иммуномодулятора.

Оценка терапевтического эффекта включала в себя процедуры, идентичные таковым на скрининговом визите, и проводилась в конце курса терапии и на 30 день после начала лечения. Эффективность проведенного лечения оценивалась на основании динамики жалоб больных, данных лабораторного исследования и частоты развития рецидивов.

При детализации жалоб было выявлено, что наиболее часто (24%) больные отмечали наличие дискомфорта в области мочеполовых органов, несколько реже – выделений (9%) и жжения (6%) в мочеиспускательном канале. Субъективные ощущения в виде болезненных явлений в области наружных половых органов присутствовали у 5% пациентов. Учащенное мочеиспускание отмечено у 3% больных.

До и после лечения всем больным проводились общеклинические лабораторные обследования. Статистически достоверных изменений клинических и биохимических параметров крови и мочи выявлено не было. Побочных эффектов лечения у пациентов обеих групп зарегистрировано не было. Больным хроническим урогенитальным хламидиозом было рекомендовано воздержаться от незащищенных половых контактов во время лечения и до последующего контроля с целью исключения повторного инфицирования.

Характеристика предъявленных жалоб и клинических проявлений у больных хроническим урогенитальным хламидиозом ($n=60$) представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика предъявленных жалоб и клинических проявлений у больных хроническим урогенитальным хламидиозом ($n=60$)

Субъективные ощущения и клинические признаки	Больные хроническим урогенитальным хламидиозом, абс. (%)
Болевые ощущения внизу живота	3 (5%)
Дискомфорт	15 (24%)
Жжение	4 (6%)
Рези	3 (5%)
Учащенное мочеиспускание	3 (5%)
Выделения:	7 (9%)
скудные	5 (7%)
слизистые	2 (1%)
обильные	2 (3%)
отсутствуют	45 (75%)
Гиперемия (губок уретры, слизистой влагалища)	10 (17%)
Эрозия шейки матки	8 (13%)
Эндоцервицит	4 (7%)
Увеличение паховых лимфатических узлов	5 (8%)

У мужчин наблюдались такие синдромы как уретрит, простатит, орхоэпидидимит; у женщин – цервицит, эрозия шейки матки, сальпингоофорит и уретральный синдром.

Пациенты обеих групп дополнительно прошли ультразвуковое обследование органов малого таза.

Клинический диагноз ставился на основании интерпретации синдромов и признаков, принятой в клинической венерологии. Лабораторная диагностика хламидиоза проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В сомнительных случаях проводилось диагностическое выделение хламидий в культуре клеток L-929.

На фоне проводимого лечения у больных основной группы ($n=30$) определялся более быстрый регресс основных предъявляемых ими жалоб: так, быстрее достигалось купирование болевого абдоминального синдрома, негативных субъективных ощущений (зуд, жжение) и исчезновение дизурических расстройств. Уже к 11 дню от начала комплексной терапии выраженный клинический эффект наблюдался у всех 100% пациентов, получавших Генферон, и у 91% больных, которым проводилась терапия без иммуномодулятора.

Таблиця 2

Інтенсивность воспалительного процесса в урогенитальном тракте у больных урогенитальным хламидиозом до и после лечения, по данным микроскопического исследования

Матеріал для исследования	Количество лейкоцитов в поле зрения					
	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)		
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Мазок (содержимое уретры у мужчин, уретры и цервикального канала у женщин)	3,34±0,19	11,24 ±0,68	3,27±0,19*	10,76 ±0,69	6,39 ±0,68*	

Примечание. * Достоверность различий с показателем до лечения – P < 0,001.

После лечения у пациентов основной группы отмечалось отсутствие воспалительной реакции в урогенитальном тракте, при этом количество лейкоцитов в мазке из уретры снизилось на 70,9%. Интенсивность воспалительной реакции у пациентов группы сравнения характеризовалась снижением количества лейкоцитов в мазке из уретры на 40,6% (табл. 2).

В результате проведенного лечения увеличилось количество Т-лимфоцитов как в абсолютных (на 12,5%), так и в относительных (на 5,3%) цифрах. Кроме того, абсолютный показатель содержания Т-хелперов увеличился после лечения на 20,8%, а его относительное значение – на 7,6%.

Гуморальное звено иммунитета характеризовалось снижением относительного количества В-лимфоцитов на 18,8% наряду с увеличением

на 14,8% концентрации IgA и на 12,6% – IgM по сравнению с показателями до лечения.

Такие показатели, как общее количество лимфоцитов, Т-супрессоров и концентрация IgG, имели тенденцию к нормализации значений, однако статистически значимых различий до и после лечения получить не удалось.

Динамика изменений показателей иммунологической реактивности у больных основной группы, группы сравнения и контрольной группы приведена в таблице 3.

При анализе общего иммунного статуса у больных группы сравнения после лечения отмечена положительная динамика, которая приближала большинство показателей к значениям контрольной группы (табл. 3).

Таблиця 3

Динамика показателей иммунологической реактивности у больных урогенитальным хламидиозом с учетом смешанного инфицирования (основная группа и группа сравнения), контрольная группа

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лимфоциты, %	33,00 ±1,50	38,90 ±1,26	38,88 ±0,85	38,88 ±0,81	38,40 ±1,12
Лимфоциты, $\times 10^7$ л	2,30 ±0,01	2,05 ±0,08	2,24±0,06	2,17±0,07	2,32 ±0,08
Т-лимфоциты, %	82,80 ±2,00	78,06 ±0,44	82,22±0,62***	76,90 ±0,32	82,02±0,53***
Т-лимфоциты, $\times 10^7$ л	1,88 ±0,08	1,60 ±0,07	1,80 ±0,06*	1,66±0,06	1,90 ±0,07*
Т-хелперы, %	50,20 ±2,30	46,90 ±0,48	50,46±0,76***	45,72 ±0,67	51,60±0,80***
Т-хелперы, $\times 10^9$ л	1,15±0,02	0,96 ±0,04	1,16±0,04***	0,98 ±0,03	1,19±0,05***
Т-супрессоры, %	32,60 ±1,60	31,38±0,54	31,88 ±0,70	31,18±0,60	30,26 ±0,78
Т-супрессоры, $\times 10^7$ л	0,74±0,01	0,64±0,03	0,71 ±0,02	0,68 ±0,03	0,71 ±0,03
В-лимфоциты, %	17,20 ±1,30	21,92 ±0,44	17,80±0,61***	23,10 ±0,32	17,94±0,53***
В-лимфоциты, $\times 10^7$ л	0,39 ±0,01	0,45 ±0,02	0,40 ±0,02	0,50 ±0,02	0,42 ±0,02**
Иммуно-регуляторный индекс	1,53 ±0,27	1,54±0,04	1,65 ±0,06	1,52 ±0,05	1,81 ±0,09**
IgA, г/л	2,30 ±0,25	1,69 ±0,06	1,94±0,06**	1,71 ±0,07	1,99 ±0,07**
IgG, г/л	10,60 ±0,60	9,90 ±0,23	10,20 ±0,27	9,83 ±0,32	9,98 ±0,27
IgM, г/л	1,20 ±0,05	1,03 ±0,04	1,16±0,05*	1,01 ±0,06	1,20 ±0,06*

Примечание. Достоверность различий по сравнению с показателем до лечения: *P < 0,05; **P < 0,01;

*** P < 0,001.

На основании полученных данных статистически значимые улучшения произошли с большинством показателей клеточного и гуморального звеньев системного иммунитета. У больных группы сравнения наблюдалось повышение количества Т-лимфоцитов как в абсолютных цифрах (на 14,5%), так и достоверное увеличение относительного показателя (на 6,7%) по сравнению с исходными значениями. Кроме того, статистически достоверно повысилось абсолютное и относительное количество Т-хелперов (соответственно на 21,4 и на 12,9%). За счет этого значение иммунорегуляторного индекса после лечения возросло на 19,1%.

Положительная динамика отмечалась в состоянии гуморального звена иммунитета, которая заключалась в снижении абсолютного показателя В-лимфоцитов на 16%. При этом относительное значение В-лимфоцитов после лечения было на 22,3% ниже показателя до лечения.

Статистически достоверное повышение на 16,4% уровня IgA сопровождалось повышением на 18,8% содержания IgM в периферической крови больных после лечения.

Показатели фагоцитоза, фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа до и после лечения в основной группе и группе сравнения не изменились и не отличались от данных контрольной группы. Повышение лимфоцитотоксических антител отмечалось у 100% пациентов обеих групп. Повышение уровня гемолизинов и комплемента отмечалось у 63% и 40% пациентов.

Лабораторные методы исследования установили элиминацию возбудителя у 28 пациентов основной группы (93,3%) и у 23 больных из группы сравнения (76,7%). Развития неблагоприятных побочных эффектов при использовании препарата Генферон не наблюдалось ни в одном из случаев на протяжении всего срока лечения.

Контрольное обследование, проведенное на 30 день после начала лечения, показало, что комбинированная этиопатогенетическая терапия с использованием иммуномодулирующего препарата Генферон в абсолютном большинстве случаев вызывает наступление полного клинико-лабораторного выздоровления: так, по результатам клинического, микробиологического и молекулярно-генетического обследований у 87% пациентов основной группы *T. vaginalis* и *C. tra-*

chomatis обнаружены не были, и лишь у 13% был вновь выявлен возбудитель. В то же время в группе сравнения клинико-этиологического выздоровления удалось достичь лишь в 70% случаев, у 30% пациентов, получавших терапию без иммуномодулятора, был выявлен рецидив инфекции. Важным фактором, подтверждающим эффективность комбинированной терапии смешанной урогенитальной инфекции, является то, что топическое использование препарата Генферон в значительной мере снижает частоту рецидивирования инфекции (13%). Тогда как у пациентов, получавших терапию без иммуномодулятора, рецидив инфекции наблюдался в 30% случаев. При отсутствии терапевтического эффекта больным назначалась дополнительная терапия до наступления полного клинико-этиологического выздоровления.

ВЫВОДЫ

Лечение урогенитальных инфекций на современном этапе развития медицинской науки в равной степени должно быть направлено на все звенья имеющегося патологического процесса. В связи с развитием резистентности микроорганизмов, поражающих органы мочеполовой системы, целесообразным представляется включение в стандартный терапевтический алгоритм иммуномодулирующих препаратов, способных потенцировать действие противомикробных препаратов и усиливать механизмы собственной иммунологической защиты. Нами была установлена высокая терапевтическая эффективность препарата Генферон в составе комплексной терапии урогенитального хламидиоза с учетом смешанного инфицирования. По сравнению со стандартным лечением, Генферон достоверно чаще вызывал элиминацию возбудителя, способствовал быстрому купированию патологического симптомокомплекса и препятствовал развитию рецидивов. Эти данные являются убедительным свидетельством положительного влияния препарата Генферон на течение данных заболеваний как у женщин, так и у мужчин, и могут служить обоснованием для рекомендации препарата Генферон для эффективного комплексного лечения урогенитального хламидиоза с учетом смешанного инфицирования.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Белобородов С.М., Холин А. Современные принципы антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Пробл. репрод. – 2005. – № 6. – С. 31-38.
2. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Современные проблемы венерологии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – С. 45-52.
3. Бондаренко Г.М. Болезнь Рейтера: современные подходы к лечению // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2009. – № 1. – С. 69-72.
4. Урогенитальная хламидийная инфекция // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009. – № 8(27). – С. 26-30.
5. Кисина В.И., Прилепская В.Н., Соколовский Е.В. и др. Роль микоплазмы в урогенитальной патологии // Врач. – 2007. – № 2. – С. 3-6.
6. Козлова В.И. Вирусные, хламидийные, микоплазменные заболевания гениталий: Рук-во для врачей. – СПб: Ольга, 2000. – 572 с.
7. Мавров Г.И., Унучко С.В., Бондаренко Г.М., Губенко Т.В., Никитенко И.Н., Щербакова Ю.В. Проблемные исследования в области венерологии // Дерматология та венерологія. – 2004. – № 2(24). – С. 67-72.
8. Мавров Г.И. Половые болезни. Руководство для врачей, интернов и студентов. – Харьков: Факт, 2002. – 789 с.
9. Мавров Г.И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика. Монография. – К., 2005. – 524 с.
10. Мавров Г.И., Чинов Г.П., Щербакова Ю.В. Особенности применения азитромицина («Сумамед») в лечении хронического урогенитального хламидиоза // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 1 (36). – С. 97-100.
11. Мавров Г.І., Мавров Г.І., Калюжна Л.Д. Методики лікування і профілактики інфекцій, які передаються статевим шляхом. – Харків: ФАКТ, 2001.
12. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М: Медицина, 1987. – 437 с.
13. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
14. Уджсуху В.Ю., Короткий Н.Г., Кубылинский А.А., Казакова М.А., Спафари Э.Г. Иммунокоррекция при бактериальном вагинозе // Вопросы дерматологии, косметологии, клинической микологии и ИППП. Методические рекомендации студентам и интернам. Москва, 2005.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR. – 2002. – V. 51 (№ RR-6). – P. 32-36.
16. Labro M.T. Interference of Antibacterial Agents with Phagocyte Functions: Immunomodulation or «Immuno-Fairy Tales» // Clinical Microbiology Reviews. – 2000. – V. 13, № 4. – P. 615-650.

**ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ
ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ З УРАХУ-
ВАННЯМ ЗМІШАНОГО ІНФІКУВАННЯ**

Л.В. Іващенко

Резюме. Урогенітальний хламідіоз з урахуванням змішаного інфікування є гострою медико-соціальною проблемою, що вимагає активного пошуку нових ефективних терапевтических схем, що включають сучасні імуностимуліруючі лікарські засоби, ліки з метаболічною дією, а також антимікотики. Саме тому з метою підвищення ефективності стандартної протимікробної терапії урогенітального хламідіозу був розроблений та запропоновані комплексний метод лікування з використанням даних препаратів.

Ключові слова: урогенітальний хламідіоз, змішана інфекція, етіологія, патогенез, лікування хламідійної інфекції, чинники неспецифічного захисту, корекція імунного статусу.

**ETIOPATHOGENETIC THERAPY
CHLAMYDIOUS INFECTION
IN VIEW OF MIXED INFECTION**

L.V. Ivashchenko

Resume. Urogenital chlamydia infection with mixed light is an acute medical and social problem that requires an active search for new effective therapeutic schemes, which include modern immunotropic drugs, drugs with metabolic action, and also antimykotiky. Therefore, to improve the effectiveness of standard antimicrobial therapy of chlamydia infection was developed and proposed a complex method of treatment using these drugs.

Keywords: urogenital chlamydiosis, mixed infection, etiological, pathogenetic, therapy of chlamydia infection, factors of nonspecific protection, correction of immunologic status.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНОЗ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТОПИЧЕСКОЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Г.И. Мавров, Г.М. Бондаренко, Л.В. Иващенко, И.Н. Никитенко, Ю.В. Щербакова

ГУ «Інститут дерматології і венерології АМН України», Харків

Резюме. Урогенітальний трихомоноз являється острой медико-соціальної проблемою, яка потребує активного пошуку нових ефективних терапевтических схем, які включають сучасні имунотропні лекарственні засоби. Особливо це стосується з метою підвищення ефективності стандартної антигельмінтичної терапії УГТ були проведені дослідження комбінованого имуномодулюючого препарату Генферон, за результатом яких було запропоновано комплексний метод лікування з використанням цього препарату.

Ключові слова: урогенітальний трихомоноз, інтерферон, фактори неспецифічної захисту, Генферон, ліечение урогенітального трихомоноза.

ВСТУПЛЕНИЕ

Урогенітальний трихомоноз (УГТ) вызывается простейшим одноклеточным паразитом *Trichomonas vaginalis* и является в настоящее время одной из наиболее распространенных в мире инфекций, передающихся половым путем (ИППП). По данным ВОЗ, трихомонозом ежегодно заболевают от 170 до 200 млн. человек [74].

Эпидемиологическая ситуация с инфекциями, передаваемыми половым путем в последние годы приобретает эпидемический характер. Несмотря на некоторое снижение, продолжает оставаться актуальной ситуация с заболеваемостью трихомонозом. Каждущееся уменьшение абсолютного числа больных трихомонозом, по мнению многих исследователей и клиницистов, может не соответствовать действительности. Это объясняется обращением части пациентов в частные медицинские учреждения и уходом от официальной статистики. Не исключено влияние на показатели заболеваемости и гиподиагностики трихомоноза, обусловленной объективными трудностями в проведении микробиологических методов. Тем не менее, ежегодный показатель заболеваемости трихомонозом стабильно превышает заболеваемость другими ИППП.

По разным оценкам, распространенность трихомоноза среди женщин с урогенитальной пато-

логией колеблется в пределах 20%. Среди мужчин – 10% всех ИППП приходится на трихомоноз, при этом 15% – с асимптомным течением, у 4% – практически отсутствуют клинические проявления [55, 67, 53, 73]. Мочеполовой трихомоноз является многоочаговой болезнью, при которой возбудитель может обнаруживаться как в мочеполовых органах, так и в миндалинах [12], конъюнктиве глаз, в прямой кишке [6].

Для трихомонад описано как минимум 2 фактора патогенности: способность к адгезии на здоровых эпителиальных клетках и способность синтезировать цистеинпротеиназы [30, 57, 62]. Более детальное изучение *T.vaginalis* показало, что в цитоплазматической мембране и цитоплазме *T.vaginalis* выявлена цистеинпротеиназа CP65, участвующая в цитотоксическом действии возбудителя и являющаяся фактором вирулентности [54, 62]. Влагалищная трихомонада обладает хорошо развитой системой защиты против организма хозяина. Жгутики препятствуют контакту простейшего с фагоцитирующими клетками [40]. Комплекс ферментов, выделяемых трихомонадами в окружающую среду (гиалуронидаза, нейраминидаза, клеточный разъединяющий фактор и др.) может использоваться паразитами как средство агрессии по отношению к клеткам и тканям человеческого организма, так и служить целям собственной защиты [52, 66]. Многочис-

ленные клеточные протеазы разрушают иммуноглобулины сыворотки крови (IgG, IgM, IgA), что позволяет трихомонадам избегать иммуноглобулинзависимого лизиса. Влагалищная трихомонада подобно другим паразитам секretирует высокомимуногенные антигены, наличие которых в тканях может нейтрализовать антитела или цитотоксические Т-лимфоциты [23, 30, 60, 71].

Урогенитальный трихомоноз как моноинфекция встречается сравнительно редко и представляет собой большей частью смешанный протозойно-бактериальный процесс [22, 24, 46]. Е.А. Межевитинова [32] отмечает, что урогенитальный трихомоноз как моноинфекцию выявляют только у 10,5 % больных трихомонозом, а его смешанные формы в ассоциациях с другими инфекциями – у 89,5 % пациентов. Трихомонады могут быть ассоциированы с микоплазмами (47,3 %), гонококками (29,1%), гарднереллами (31,4 %), хламидиями (18,2 %) и грибами рода *Candida* (15,7 %). По данным Юнды И.Ф. и соавт. [56], смешанная трихомонадно-бактериальная, трихомонадно-гонорейная и трихомонадно-кандидамикозная инфекция отмечается у 80 % больных мужчин. При бактериологическом исследовании могут выявляться б- и в- гемолитические стрептококки, энтерококки (47,2 %), *S. epidermidis* (13,3 %), *S. saprophyticus* (12,5 %), *S. aureus* (2,4 %), *Escherichia coli* (4,2 %), *Proteus mirabilis* (2,3 %), *Klebsiella* (3,4 %), *Enterobacter* (1,8 %), *Pseudomonas* (3,5 %).

Для трихомонад характерен незавершенный фагоцитоз. Они способны фагоцитировать бактерии и вирусы, однако не полностью разрушают их, удерживая поглощенные микроорганизмы в состоянии эндоцитоза. Обладая способностью активно двигаться, трихомонады переносят микробы в верхние отделы половых путей, способствуя диссеминации и генерализации инфекционного процесса [39, 40, 45, 64, 65]. При этом стенка трихомонад защищает микроорганизмы от действия антибиотиков и воздействия иммунной системы макроорганизма [4, 8, 72]. Именно этим большинство исследователей склонны объяснять неудачи в лечении многих заболеваний, передающихся половым путем, при использовании современных схем терапии, а также носительство хронической инфекции. Большой проблемой является устойчивость ряда штаммов *T. vaginalis* к производным нитроimidазола, а также высокий процент рецидивов трихомоноза – до 25% в течение года.

При мочеполовом трихомонозе велико значение состояния местного иммунитета [43]. Ответ организма на инфицирование трихомонадами про-

является повышением количества полиморфно-ядерных лейкоцитов в отделяемом уретры и/или влагалища [65]. Трихомонады обладают способностью к хемотаксису. Антигенная гетерогенность трихомонад обусловлена наличием на их поверхности различных протеинов, таких как протеин P270, адгезин, железосвязывающий и железосодержащий протеины, комплемент. При инфицировании возникает гуморальный ответ:рабатываются специфические сывороточные иммуноглобулины G, M и A против белка P270, цистеинпротеиназ и т.д. Особенностью трихомонадной инфекции является не только развитие местной влагалищной воспалительной реакции, но и иммунных сдвигов в организме с образованием специфических антител [15, 16, 43]. Иммунная система слизистых оболочек формирует барьер, который защищает организм хозяина от воздействия различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Основным специфическим механизмом защиты слизистых оболочек является продукция секреторного IgA [9, 59]. Секреторный IgA ингибирует адсорбцию и размножение бактерий на слизистых оболочках путем блокады поверхностных антигенов, посредством которых бактерии прикрепляются к слизистой оболочке. Защитный эффект секреторного IgA может быть обусловлен также ингибицией нейраминидазной активности бактерий. Секреторный IgA оказывает также тормозящее действие на продукцию хондроитинсульфатазы [15, 16]. Важной особенностью секреторной системы IgA является ее независимость от IgA сывороточной системы. IgA в сыворотке крови может обнаруживаться при отсутствии секреторного IgA и, наоборот, при наличии IgA в секретах он может отсутствовать в сыворотке крови [2, 14].

Местный иммунодефицит, развивающийся у больных с урогенитальной патологией, характеризуется дисфункцией нейтрофилов и уменьшением продукции секреторного IgA [59, 68]. Структура локального иммунодефицита при генитальной инфекции в большей степени зависит от локализации и распространенности процесса, чем от этиологического фактора заболевания [14, 27]. Исследования показали, что выраженность воспалительной реакции при мочеполовом трихомонозе зависит не только от локализации возбудителя, но и от индивидуальных особенностей местного иммунитета больного [43, 48].

Кроме того, клиническая картина урогенитального трихомоноза, по мнению ряда авторов,

в настоящее время претерпевает патоморфоз, характеризуясь увеличением доли стертых, малосимптомных, хронических форм в общей структуре заболеваемости. При этом резко снижается вероятность обнаружения возбудителя, поскольку отмечается изменение его типичной морфологии. Недостаточно изучена роль иммунопатологических реакций в хронизации заболевания и возможности их коррекции.

Таким образом, УГТ является острой медицинской и социально-экономической проблемой, требующей от практической медицины активного поиска новых эффективных терапевтических схем. Именно поэтому с целью повышения эффективности стандартной противомикробной терапии УГТ в современных условиях возникает необходимость использования различных иммунотропных препаратов: интерферон и его индукторы и другие иммуномодуляторы. Определенный интерес представляет выявленное в последние годы антибактериальное действие интерферонов в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Антибактериальная активность интерферонов обусловлена повышением фагоцитарной активности, образованием иммуноглобулинов, усилением цитотоксичности естественных киллеров. Кроме того, известно, что препараты ИФН повышают чувствительность бактерий к ряду антибиотиков.

Топическое применение интерферона альфа-2b оказывает выраженное воздействие на состояние местного иммунитета: он повышает киллерную активность иммунокомпетентных клеток (прежде всего CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов), усиливает клеточно-опосредованные реакции, стимулирует фагоцитоз, пролиферацию В-лимфоцитов и синтез специфических антител, содержание sIgA и лизоцима в секретах. Интерферон альфа-2b проявляет синергизм с антибактериальными средствами за счет повышения продукции NO, стимулируя NO-зависимую бактерицидность [67, 70], а также за счет повышения чувствительности микроорганизмов к ряду противомикробных средств. Наконец, ускоренная элиминация инфекционного агента при введении экзогенного ИФН позволяет сократить сроки течения инфекционного процесса, что не позволяет концентрации провоспалительных цитокинов в кровотоке достигнуть критических значений. Для лечения инфекций мочеполового тракта предпочтительной лекарственной формой интерферона являются суппозитории, применение которых сопряжено с гораздо меньшим риском передози-

ровки и связанных с этим нежелательных явлений по сравнению с инъекционными формами, а также позволяет создать высокую концентрацию препарата непосредственно в очаге инфекции [Уджуху В.Ю., Кубылинский А.А., Петрунин Д.Д., 2005].

В связи с этим нами были изучены научно-практические результаты исследований, касающиеся эффективности применения современного препарата интерферона альфа в форме суппозиториев – Генферон®. Это комбинированный лекарственный препарат, имеющий в своем составе следующие активные компоненты: интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2, таурин и анестезин.

Интерферон обладает выраженным противовирусным, противомикробным и иммуномодулирующим действием. Противовирусный эффект опосредован рецептор-зависимой активацией внутриклеточных ферментов 2'5'-олигоаденилатсинтазы и протеинкиназы, а также белков группы MX, ингибирующих репликацию вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется в активации CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток, усилении дифференцировки В-лимфоцитов и продукции ими антител со сменой их изотипа и повышением аффинности, активацией моноцитарно-макрофагальной системы и фагоцитоза, а также усилении экспрессии молекул МНС-I, что способствует, в первую очередь, амплификации клеточно-опосредованных реакций иммунной системы.

Таурин – серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме в процессе метаболизма цистеина – широко применяется при целом ряде заболеваний. Таурин способствует нормализации метаболических процессов, обладает регенерирующими, репаративными, мембрano- и гепатопротекторными свойствами. Таурин действует и как антиоксидантное средство, непосредственно взаимодействует с активными формами кислорода, избыточное накопление которых способствует развитию патологических процессов (воспаление, интоксикация и т.д.). Сочетание интерферона с таурином в одной лекарственной форме позволяет обеспечить широкий спектр действия препарата и амплифицировать действие интерферона.

Аnestезин, являясь местным анестетиком, устраняет болезненные ощущения, зуд, жжение при обострении воспалительного процесса. Препарата не токсичен, не обладает пирогененным эффектом и местно-раздражающим действием. Генферон® является комбинированным препа-

ратом, оказывающим как местное, так и системное действие. Его терапевтический эффект является результатом действия входящих в его состав активных компонентов.

Цель исследования – изучение клинико-лабораторной эффективности комбинированного лечения урогенитального трихомоноза, включающего применение системного противомикробного препарата в сочетании с топической иммуномодулирующей терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 60 пациентов с трихомонадной инфекцией (25 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 19 до 58 лет. После проведения всех процедур обследования больные были разделены на 2 группы по 30 человек. Контрольная группа состояла из 20 здоровых пациентов, обратившихся с целью профилактического осмотра.

Пациенты основной группы получали препарат Генферон® 500 000 ME per rectum (мужчины) и 500 000 ME per vaginum (женщины) 2 раза в сутки в течение 5 дней до начала противопротозойной терапии, а затем Генферон® 1 000 000 ME 2 раза в сутки в течение 10 дней параллельно с 10-дневным курсом препарата метронидазол (0,5 г 2 раза в сутки внутривенно капельно, а пациентам с массой тела больше 90 кг – 3 раза), в случае обнаружения смешанной урогенитальной инфекции (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз) присоединяли антибактериальный препарат – левофлоксацин. Больным из группы сравнения была назначена аналогичная терапия без иммуномодулятора.

Интенсивность воспалительного процесса в урогенитальном тракте у больных урогенитальным трихомонозом до и после лечения, по данным микроскопического исследования

Материал для исследования	Количество лейкоцитов в поле зрения					
	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 30)		Группа сравнения (n = 30)		
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Мазок (содержимое уретры у мужчин, уретры и цервикального канала у женщин)	3,34±0,19	11,24 ±0,68	3,27±0,19*	10,76 ±0,69	6,39 ±0,68*	

Примечание. * Достоверность различий с показателем до лечения – P < 0,001.

В-лимфоцитов на 18,8 % наряду с увеличением на 14,8 % концентрации IgA и на 12,6 % – IgM по сравнению с показателями до лечения.

Такие показатели, как общее количество лимфоцитов, Т-супрессоров и концентрация IgG, имели тенденцию к нормализации значений.

Динамика изменений показателей иммунологической реактивности у больных основной группы, группы сравнения и контрольной группы приведена в таблице (см. табл. 3 на с. 74).

На основании полученных данных статистически значимые улучшения произошли с большинством показателей клеточного и гуморального звеньев системного иммунитета. У больных основной группы наблюдалось повышение количества Т-лимфоцитов как в абсолютных цифрах (на 14,5 %), так и достоверное увеличение относительного показателя (на 6,7 %) по сравнению с исходными значениями. Кроме того, статистически достоверно повысилось абсолютное и относительное количество Т-хелперов (соответственно на 21,4 и на 12,9 %). За счет этого значение иммунорегуляторного индекса после лечения возросло на 19,1 %.

Положительная динамика отмечалась в состоянии гуморального звена иммунитета, которая заключалась в снижении абсолютного показателя В-лимфоцитов на 16 %. При этом относительное значение В-лимфоцитов после лечения было на 22,3 % ниже показателя до лечения.

Статистически достоверное повышение на 16,4 % уровня IgA сопровождалось повышением на 18,8 % содержания IgM в периферической крови больных после лечения.

Повышение лимфоцитотоксических антител отмечалось у 100 % пациентов обеих групп. Повышение уровня гемолизинов и комплемента отмечалось у 63 % больных в основной группе и 40 % пациентов группы сравнения.

Лабораторные методы исследования установили элиминацию возбудителя у 28 пациентов основной группы (93,3 %) и у 23 больных из группы сравнения (76,7 %). Развития неблагоприятных побочных эффектов при использовании препарата Генферон не наблюдалось ни в одном из случаев на протяжении всего срока лечения.

Контрольное обследование, проведенное на 30 день после начала лечения, показало, что комбинированная этиопатогенетическая терапия с использованием иммуномодулирующего препарата Генферон в абсолютном большинстве случаев вызывает наступление полного клинико-лабораторного выздоровления: так, по резуль-

татам клинического, микробиологического и молекулярно-генетического обследований у 87 % пациентов основной группы *T. vaginalis* обнаружены не были, и лишь у 13 % был вновь выявлен возбудитель. В то же время в группе сравнения клинико-этиологического выздоровления удалось достичь лишь в 70 % случаев, у 30 % пациентов, получавших монотерапию, был выявлен рецидив трихомониаза. При отсутствии терапевтического эффекта больным назначалась дополнительная терапия до наступления полного клинико-этиологического выздоровления.

ВЫВОДЫ

Современные достижения в лечении урогенитальных инфекций позволяют оказывать полноценное этиопатогенетическое воздействие на основные этапы развития патологического процесса. Ввиду выработанной устойчивости микрорганизмов к стандартным противомикробным препаратам, а также их способности оказывать негативное влияние на состояние иммунной системы совершенно очевидной становится необходимость включения в принятые терапевтические алгоритмы современных и безопасных иммуномодуляторов.

Нами была установлена высокая терапевтическая эффективность препарата Генферон в составе комплексной терапии урогенитального трихомониаза. По сравнению со стандартным лечением, Генферон достоверно чаще вызывал элиминацию возбудителя, способствовал быстрому купированию патологического симптомокомплекса и препятствовал развитию рецидивов. Эти данные являются убедительным свидетельством положительного влияния препарата Генферон на течение данного заболевания как у женщин, так и у мужчин, и могут служить обоснованием для рекомендации препарата Генферон для эффективного комплексного лечения урогенитального трихомоноза.

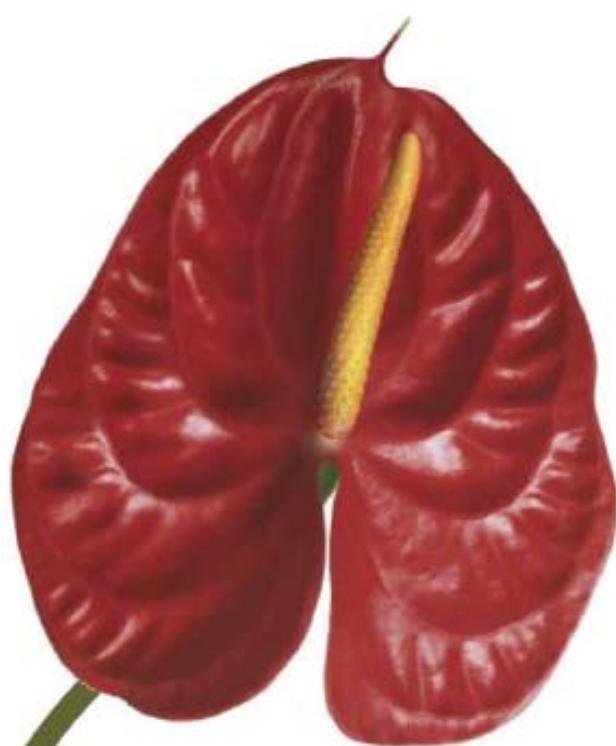
Рекомендуемая схема назначения препарата Генферон в комплексной терапии УГТ:

Генферон 500 000 МЕ per rectum (мужчины) и 500 000 МЕ per vaginum (женщины) 2 раза в сутки в течение 5 дней до начала противопротозойной терапии, а затем Генферон 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней параллельно с 10-дневным курсом препарата метронидазол (0,5 г 2 раза в сутки внутривенно капельно, а пациентам с массой тела больше 90 кг – 3 раза).

ЛІТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. – М.: Медицинская книга, 1999. – 414 с.
2. Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А., Галкина О.В. и др. Информативность иммунологического анализа крови и эякулята в диагностике хронического простатита // Урология. – 2002. – № 2. – С. 24-27.
3. Анчупане И.С. Урогенитальный трихомониаз и смешанная трихомонадно-гонококко-хламидийные инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. – 17 с.
4. Бакшеев С.Н., Неймарк С.Л. Trichomonada urogenitalis. TANK-функция. Асимптомное носительство и проблемы терапии // Вестник Российского государственного медицинского университета. – М., 2001. – № 2 (17). – С. 37-43.
5. Барабанчик Т.В., Коган Б.Г., Иваненко Т.В. Новые методы диагностики и лечения трихомониаза // Ліки України. – 1999. – № 10-11. – С. 28-30.
6. Беднова В.Н., Рунова В.Ф., Борисенко К.К. и др. Внутрикожная проба с аллергеном влагалищной трихомонады у больного мочеполовым трихомониазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. – № 7. – С. 25-27.
7. Васильев М.М. Особенности клиники мочеполового трихомониаза, совершенствование диагностики и лечения (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 28 с.
8. Венцковский Б.М., Неймарк С.Л., Бакшеев С.Н. Трихомонадоносительство и микробные ассоциаты в гинекологии. Сложности диагностики и лечения. Принципы антибиотикотерапии трихомониаза по циклической методике // Стендовый доклад на V международной конференции MAKMAX: «Антимикробная терапия». – М., 2002.
9. Вершигора А.Е. Общая иммунология. – К.: Вища школа, 1990. – 736 с.
10. Вовк И.Б. Диагностика и комплексное лечение бесплодия в браке: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – К., 1987. – 34 с.
11. Гасanova Т.А. Паразитозы – фактор риска воспалительных заболеваний органов малого таза // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2002. – № 1. – С. 3-8.
12. Глозман В.Н., Анчупане И.С. О возможности трихомонадного поражения миндалин // Тез. докл. X научно-практик. конф. врачей дерматовенерологов. – Рига. – 1980. – С. 81-83.
13. Гусейнов В.А. Мужское бесплодие при трихомониазе // Здоровье мужчины. – 2003. – № 4 (7). – С. 95-97.
14. Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф., Долгушин И.И. Местный иммунитет половой системы у беременных с генитальной инфекцией // ЖМЭИ. – 2000. – № 2. – С. 92-95.
15. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса. – 1999. – 603 с.
16. Дранник Г.Н., Юнда И.Ф., Монтаг Т.С. и др. Местный иммунитет у больных хроническим простатитом // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1986. – № 2. – С. 66-70.
17. Евдокимова Г.Т., Капралов О.Б. Роль обследования на заболевания, передаваемые половым путем, мужчин и женщин, состоящих в бесплодном браке // Труды VIII Всесоюзного съезда дерматологов и венерологов. – М., 1985. – С. 326.
18. Ильин И.И. Негонокковые уретриты у мужчин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1991. – 288 с.
19. Кисина В.И. Урогенитальный трихомониаз: проблемы и пути их решения // ИППП. – 2001. – № 6. – С. 14-17.
20. Кисина В.И., Канишева Е.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми половым путем. Диагностика, лечение, профилактика. Часть II // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 4. – С. 16-23.
21. Клименко Б.В. Трихомониаз. – Л.: Медицина, 1987. – 160 с.
22. Козлюк В.А., Козлюк А.С., Прощаков К.В. Роль умовно-патогенних мікроорганізмів та їх асоціацій в генезі безсимптомних уретритів із в'ялим перебігом у чоловіків // Урологія. – 2003. – № 3. – С. 54-60.
23. Копылов В.М., Бочкирев Е.Г., Говорун В.М. Урогенитальный трихомониаз: актуальные вопросы диагностики и лечения. Пособие для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 40 с.
24. Кунцевич Л.Д., Дубкова І.А., Борщевская Р.П. и др. Роль облигатной анаэробной флоры у женщин с инфекционными урогенитальными заболеваниями // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 1. – С. 56-59.
25. Купрієнко М.В. Інфекції, що сексуально передаються, і ризик розвитку раку шийки матки // Журнал дерматовенерології и косметології им. Н.А. Торсуєва. – 2003. – № 1-2 (6). – С. 50-55.
26. Купрієнко М.В. Рак шийки матки: частота захворюваності та чинники ризику його розвитку у жінок репродуктивного віку // Вестник гигієни и епідеміології. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 249-252.
27. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В.В., Дилекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.; под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 312-344.
28. Лесовой В.Н., Аркатов А.В., Мацак В.Ю. Значение генитальной микст-инфекции в формировании бесплодия у мужчин // Сексология и андрология. – 2000. – Вып. 5. – С. 94-96.
29. Літус О.І., Степаненко В.І. Полієтіологічні чинники і поліпатогенетичні механізми розвитку хронічного інфекційного простатиту. Комплексні методи діагностики та нові підходи до терапії захворювання // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. – № 1(8). – С. 72-86.
30. Мавров И.И. Половые болезни. Рук-во для врачей, интернов и студентов. – Харьков: Факт, 2002. – 789 с.

31. Медведев Б.И., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. Иммунопатологические реакции при хронических воспалительных заболеваниях матки и придатков и возможности их терапевтической коррекции // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 4. – С. 111-114.
32. Межевитинова Е.А., Михайлова О.И. Трихомонадная инфекция: клиническое течение, диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. – 1998. – №5. – С. 288-294.
33. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. Иммунология. М.: Логосфера, 2007. – С. 555.
34. Мирахмедов У.М. Трихомониаз и сексуальная патология у мужчин: Методические рекомендации. – Ташкент, 1987. – 12 с.
35. Михайлов А.В., Гасанова Т.А. Распространенность урогенитального трихомониаза и особенности его лабораторной диагностики у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза // ИППП. – 2000. – № 2. – С. 26-29.
36. Молочков В.А. Урогенитальный трихомониаз и ассоциированные уретрогенные инфекции (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 3. – С. 48-56.
37. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический урогенитальный простатит. – М.: Медицина. – 1998. – 203 с.
38. Нешков Н.С., Пепенин В.П., Родионов Д.В. О состоянии fertильности у больных простатовезикулитом, инфицированных трихомониазом // Сексология и андрология. – 2000. – Вып. 5. – С. 98-100.
39. Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Атлас электронной микроскопии некоторых представителей рода трепонем, рода нейссерия и трихомонад. – М.: Медицина, 1974. – 133 с.
40. Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Ультраструктура возбудителей венерических заболеваний и ее клиническое значение. – М.: Медицина, 1986. – 224 с.
41. Патология влагалища и шейки матки / Под ред. В.И. Краснопольского, В.Е. Радзинского и др. – М.: Медицина, 1999. – С. 92-95.
42. Петрунин Д.Д. Врожденное звено иммунитета при урогенитальной патологии: особенности иммунопатогенеза и подходы к фармакологической коррекции // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2009; № 2.
43. Плейфер Дж. Іммунитет к простейшим. Наглядная иммунология: Пер.с англ. – М.: ГЭОТАР. Медицина, 1998. – С. 64-65.
44. Романкова О.І., Шупенько М.М. Сечостатевий трихомоніаз у жінок: сучасний погляд на проблему і можливі перспективи її розв'язання // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 3. – С. 83-92.
45. Рюмин Д.В. Роль влагалищных трихомонад в формировании патогенных микробиоценозов урогенитального тракта человека // Вестник последипломного медицинского образования. – 2001. – № 3. – С. 16-20.
46. Санори Т.М. Микробные ассоциации при уретrite вызванном *Trichomonas vaginalis* // ЗППП. – 1997. – № 5. – С. 38.
47. Свищева Т.Я. Трихомонада – возбудитель рака. – М.: Медицина, 1998. – 216 с.
48. Сюч Н.И. Серологическая диагностика: место в комплексе исследований при мочеполовом трихомониазе // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 4. – С. 6-8.
49. Техаров Б.А., Летучих А.А. Смешанные венерические инфекции у женщин // Акушерство и гинекология. – 1982. – № 4. – С. 49-51.
50. Тихтинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. – СПб.: Медиа Пресс, 1999. – 464 с.
51. Тихонова Л.И. Эпидемиологическая ситуация с ЗППП в России // ЗППП. – 1995. – № 4. – С. 15-21.
52. Унучко С.В. Некоторые аспекты трихомонадной инфекции // Международный журнал. – 2001. – № 3. – С. 88-89.
53. Френсис Дж. Боуден, Джесефри П. Гарнет. Эпидемиология трихомоноза: параметры и анализ модели лечебных вмешательств // ИППП. – 2001. – № 6. – С. 5-13.
54. Хаммерсилаг М.Р. Заболевания передаваемые половым путем у детей // ИППП. – 1999. – Т. 3. – С. 4-11.
55. Хорунжий Н.В., Разуваев В.А., Дробнер Г.И., Брындиков Л.Н. Локальная гипертермия в комплексном лечении хронических трихомонадных уретропростатитов // Лікарська справа. – 1994. – № 5-6. – С. 131-132.
56. Юнда И.Ф., Имшенецкая Л.П., Добровольская Л.И. и др. Хронический мочеполовой трихомониаз и нарушение половой функции у мужчин // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. – № 1. – С. 71-74.
57. Alvarez-Sanchez M.E., Avila-Gonzalez L., Bucerril-Garcia C. et al. A novel cysteine proteinase (CP65) of *Trichomonas vaginalis* involved in cytotoxicity. Departamento de Patología Experimental, Mexico, 07360, D.F. Mexico // Microb Pathog. – 2000. – Vol. 28 (4). – P. 193-202.
58. Claeys P., Gonzales C., Gonzales M. et al. Prevalence and risk factors of sexually transmitted infections and cervical neoplasia in women's health clinics in Nicaragua // Sex. Transm. Infect. – 2002. – Vol. 78, № 3. – P. 204-207.
59. Dardenne M., Clot A., Michel F.B. Evaluation de l'hormone thymique et des rosettes T au cours des déficits en Ig A // Ann. Immunol. – 1997. – Vol. 128, № 1-2. – P. 71-72.
60. Francis J. Bowden, Geoffrey P. Garnett. Why is *Trichomonas vaginalis* ignored? // Sex Transm. Infect. – 1999. – Vol. 75. – P. 372.
61. Goldsmid J., Davies N. Venereal trichomoniasis role for men // Int. J. G. Med. – 1996. – Vol. 63, № 4. – P. 262-264.



генферон®

*№ 1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций*

Уникальный состав:

■ **Интерферон альфа-2**

иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие

■ **Таурин**

антиоксидантное,
репаративное действие

■ **Аnestезин**

устранение боли,
зуда, чувства жжения



www.genferon.ru

 **Биокад**
БИОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

62. Heine P., McGregor J.A. Trichomonas vaginalis: a reemerging pathogen // Clin. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 36. – P. 136-144.
63. Mann JR, McDermott S, Barnes TL, Hardin J, Bao H, Zhou L. «Trichomoniasis in pregnancy and mental retardation in children» Ann Epidemiol. 2009 Dec;19(12): 891-893.
64. Petrin D., Delgaty K., Bhatt R., Garber G. Clinical and microbiological aspect of *Trichomonas vaginalis*. Dept of Med, Univ of Ottawa, Ontario, Canada // Clin. Microbiol. Rev. – 1998. – Vol. 11 (2). – P. 300-317.
65. Rendon Maldonado J.G., Espinosa Cantellano M., Gonzalez Robles A., Martinez Palomo A. Trichomonas vaginalis: in vitro phagocytosis of lactobacilli, vaginal epithelial cells, leukocytes and erythrocytes // Exp Parasitol. – 1998. – Vol. 89 (2). – P. 241-250.
66. Sanon A., Bories C., Loreau P. Chitinolytic activities in *Trichomonas vaginalis* // J. Parasite. – 1998. – Vol. 5. – P. 75-81.
67. Mann JR, McDermott S, Barnes TL, Hardin J, Bao H, Zhou L. «Trichomoniasis in pregnancy and mental retardation in children» Ann Epidemiol. 2009 Dec;19(12): 891-9.
68. Sell S. Immunology, immunopathology and immunity. – New York, Hagerstown, Maryland, 1997. – 260 p.
69. Thompson C., Malone S. Audit of diagnostic criteria for *Trichomonas vaginalis* in women a genitourinary medicine clinic // International congress of sexually transmitted diseases 12 Meeting, Seville, Spain, 19–22 oct. – 1997. – Programma. Abstracts. – P. 101.
70. Upcroft R et al. «Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa», Clinic. Microbiol. Rev., 2001, Vol 14. – P. 150-164.
71. Watt R., Philip A., Wos S., Sam G. Rapid essay for immunological detection of *Trichomonas vaginalis* // J. Clinic. Microbiol. – 1986 – Vol. 24 (4). – P. 551-555.
72. Weber B., Mapeka T.M., Mahloo M.A., Hoosen A.A. Detection and characterization of a double-stranded RNA virus infecting *Trichomonas vaginalis*. Dept of Medical Microbiology, PO Box 211, Medunsa 0204, South Africa // Int. J. STD & AIDS. – 2001. – Vol. 12 (suppl. 2). – P. 132.
73. Wendel K., Erbelding E., Duncan D. et al. Trichomoniasis in men. Dept of Infectious Diseases, Johns Hopkins Univ School of Medicine, Baltimore, MD, USA // Int. J. STD & AIDS. – 2001. – Vol. 12 (suppl. 2). – P. 131.
74. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Diseases: Overview and Estimates. – World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1996.

УРОГЕНІТАЛЬНИЙ ТРИХОМОНОЗ: НОВІ МОЖЛИВОСТІ ТОПІЧНОЇ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ

**I.I. Мавров, Г.М. Бондаренко,
Л.В. Іващенко, І.М. Нікітенко,
Ю.В. Щербакова**

Резюме. Урогенітальний трихомоноз є гострою медико-соціальною проблемою, що вимагає активного пошуку нових ефективних терапевтических схем, що включають сучасні імунотропні лікарські засоби. Саме тому з метою підвищення ефективності стандартної протимікробної терапії УГТ були проведені дослідження комбінованого імуномодулюючого препарату Генферон, за даними яких в результаті був запропонований комплексний метод лікування з використанням даного препарату.

Ключові слова: урогенітальний трихомоноз, інтерферон, фактори неспецифичного захисту, Генферон, лікування

UROGENITAL TRICHOMONIASIS: NEW OPPORTUNITIES OF TOPICAL IMMUNOMODULATING THERAPY

**I.I. Mavrov, G.M Bondarenko,
L.V Ivashchenko, I.N. Nikitenko,
J.V. Sherbakova**

Resume. *Urogenital trichomoniasis (UT) is the most common nonviral sexually transmitted disease. Clinical data shows a lot of metronidazole-resistant refractory cases of UT. In our study we evaluated the efficacy and safety of Genferon (hu-rIFN β in suppositories) in complex with standard therapy of UT both in men and women.* RESULTS: the use of Genferon increased the efficacy of standard therapy of UT, especially cases of *T.vaginalis* elimination and reduced numbers of recurrence. There were no cases of AE and SAE.

Keywords: *urogenital trichomoniasis, nonspecific protection ,interferon, Genferon, therapy.*

ЕФФЕКТИВНОСТЬ ФАМЦИКЛОВИРА ПРИ ОДНОДНЕВНОЙ МЕТОДИКЕ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВИРУСНОЇ ИНФЕКЦІЇ

Г.І. Мавров, С.В. Унучко, Т.В. Губенко

ГУ «Інститут дерматології і венерології АМН України»

Резюме. Проведено клініко-лабораторне обследование и лечение 92 больных герпесвирусной инфекцией. Однодневная противовирусная терапия фамцикловиром по 750 мг перорально 2 раза в сутки при оролабиальном герпесе и по 1000 мг перорально 2 раза в сутки при генитальном герпесе позволила добиться латентного характера течения заболевания, сокращения частоты и продолжительности рецидивов. При приеме фамцикловира непереносимости и побочного действия не выявлено.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, лечение, фамцикловир.

Заболеваемость герпесвирусной инфекцией (ГВИ) является актуальной проблемой [1,4,5,6,9]. Так, только в США общее число клинических случаев, связанных с оролабиальным герпесом (ОЛГ) составляет 98 млн и до 9 млн рецидивирующего генитального герпеса (РГГ) и каждый год прибавляется до 1 миллиона новых случаев [2,10,11,12]. Оролабиальный герпес встречается у каждого пятого американца, при этом у 90% людей старше 50 лет есть антитела к вирусу простого герпеса первого типа (ВПГ)-1, до 40% из них имеют симптомы герпесвирусной инфекции [13,14]. Широкое распространение герпетической инфекции, разнобразие клинических форм, латентный прогредиентный характер течения, сменяющийся клиническими рецидивами, ее осложнения создают трудности в терапии герпесвирусной инфекции человека. Актуальность герпетической инфекции связана так же с возможностью активации генома вируса иммунодефицита человека (ВІЧ). ГІ являється кофактором прогрессирования ВІЧ-інфекції і СПІДа. Опасность герпетической инфекции заключается в возможности канцерогенного эффекта, проявляющегося в нарушении функции клеточных протонкогенов, что может приводить к развитию злокачественных новообразований цервикса, предстательной железы [2,9]. Различают две основные антигенные группы ВПГ: 1-го и 2-го типов (ВПГ-І, ВПГ-ІІ). При этом штаммы, относящиеся к одному и тому же антигенному типу, могут отличаться по иммуногенности, вирулентности, устойчивости к воздействию различных химических и

физических факторов, что в конечном итоге определяет особенности клинических проявлений болезни. Штаммы ВПГ-І чаще удается выделить при поражении кожи лица, верхних конечностей, штаммы ВПГ-ІІ – при генитальной локализации очагов, хотя прямой связи между антигенной специфичностью и локализацией очага поражения на сегодняшний день не установлено. Первым звеном патогенеза герпетической инфекции является инфицирование сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы и пожизненная персистенция ВПГ в них; вирус начинает размножаться в месте инокуляции – входные ворота инфекции: кожа, красная кайма губ, слизистые оболочки полости рта, половых органов, конъюнктива, где появляются типичные пузырьковые высыпания, и проникает в кровяное русло и лимфатическую систему. На ранних этапах герпетической инфекции вирусные частицы внедряются также в нервные окончания кожи или слизистой оболочки, продвигаются центростремительно по аксонам, достигают периферических, затем сегментарных и регионарных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где ВПГ пожизненно сохраняется в латентном состоянии в нервных клетках. При герпесе лица – это чувствительные ганглии тройничного нерва, при герпесе гениталий – ганглии лумбо-сакрального отдела позвоночника, служащие резервуаром вируса для его половой передачи. При исследованиях было установлена невозможность элиминировать вирус герпеса, однако антивирусные препараты могут снизить длительность и выраженность симптомов

болезни, а при постоянном приеме предупредить ее обострение [3,11,16].

Применение новых противовирусных препаратов дает возможность повысить эффективность терапии герпес-вирусной инфекции [3,7,8]. В основном это препараты класса модифицированных нуклеозидов, а именно ацикллические пуриносодержащие нуклеозиды, и прежде всего фамцикловир. Фамцикловир был среди первых антивирусных препаратов, разработка которых шла в направлении роста биодоступности и/или улучшения внутриклеточной фармакокинетики [15,16]. По уровню фармакокинетики фамцикловир представляет собой высокоэффективную, хорошо переносимую альтернативу обычно рекомендуемому ацикловиру.

Целью нашего исследования было изучить эффективность фамцикловира при однодневной терапии больных с герпес-вирусной инфекцией

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 92 пациента (57 женщин и 35 мужчин) в возрасте от 18 до 53 лет с герпес-вирусной инфекцией (52 пациента с генитальным герпесом, 40 с оролабиальной формой герпеса), у которых этот диагноз был подтвержден лабораторно на основе применения диагностических тестов. В качестве скринингового метода при диагностике ГВИ использовали метод ПЦР, иммуноферментный анализ (ИФА), а в качестве подтверждающего – метод выделения ВГ на чувствительных клеточных культурах (табл. 1). Пациентам так же были проведены следующие исследования – серологическое исследование на сифилис, ВИЧ, общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови и инструментальные (ультразвуковое исследование печени, органов малого таза у женщин, предстательной железы – у мужчин, флюорография легких).

Этиотропным препаратом в терапии герпес-вирусной инфекции был выбран фамцикловир-

лекарство с уникальными фармакокинетическими характеристиками. Фамцикловир имеет преимущества в сравнении с ацикловиром (более высокая биодоступность при приеме препаратов внутрь, возможность двух-трехкратного приема). При ВПГ-инфекции фамцикловир применяют у пациентов с резистентностью вируса к ацикловиру. В инфицированных ВПГ клетках и только в них, осуществляется троекратное фосфорилирование ацикловира и пенцикловира, т.е. имеет место их активация. Первый этап фосфорилирования катализируется вирусной тимидинкиназой. Важно, что сродство вирусной тимидинкиназы к пенцикловиру очень высокое (так, для тимидинкиназы ВПГ-1 оно в 100 раз выше, чем сродство к ацикловиру). Превращение монофосфатов ацикловира и пенцикловира в ди- и непосредственно в трифосфаты осуществляется собственно клеточными ферментами. В таких условиях концентрация трифосфата пенцикловира достигает достаточно высоких величин и может превышать таковую для ацикловиртрифосфата в 30 раз [11,16]. Врачам, при лечении герпетической инфекции, важно знать, что в зараженных вирусом клетках такая активная форма пенцикловира (его трифосфат) высокостабильна и имеет период полураспада 9–20 ч по сравнению с 0,7–1 ч для ацикловиртрифосфата. Такой период высокой внутриклеточной концентрации трифосфата пенцикловира важен, так как, во-первых, указывает на малую зависимость эффективности фамцикловира от его концентрации в крови; во-вторых, потому что создаются условия, обеспечивающие непрерывное подавление синтеза ДНК, и, следовательно, подавление репродукции вируса в пораженной клетке; в-третьих, создаются условия, в результате которых резко снижается вероятность формирования штаммов вируса герпеса, резистентных к этому лекарству. В форме трифосфата пенцикловир ингибирует синтез вирусной ДНК, подавляя активность вирус-специфического фермента ДНК-полимеразы. Пенцикловир уже в

Таблица 1

Методы диагностики герпетической инфекции

Контрольные показатели	Диагностические методики и исследуемый материал		
	Определение культуры вируса, в мазках или соскобах	Определение антигена методом ИФА в мазках или соскобах	Определение нуклеиновой кислоты (ПЦР) в мазках или соскобах
Чувствительность	Высокая >90% с очагов	80%	Самая высокая
Специфичность	Высокая	Высокая	Контроль за контаминациейным заражением

первые часы контакта с зараженными клетками (2 ч) подавляет синтез ДНК ВПГ-1 более чем на 90%; ацикловир за этот же период времени – около 50% [10,12,14].

Исследуемые нами пациенты были распределены на 3 группы. I – группа 40 больных с оролабиальным герпесом получала терапию по схеме: 750 мг фамцикловира 2 раза в сутки; II А – группа – 27 больных с генитальным рецидивирующими герпесом, которым проводили терапию по схеме: 1000 мг фамцикловира 2 раза в сутки (табл. 2). Во II Б группе (группа сравнения) были 25 больных с генитальным рецидивирующим герпесом, которые получали ацикловир по схеме: по 400 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 суток. Контрольную группу, составили практически здоровые доноры (10 мужчин и 12 женщин). Пациентам указывалось на необходимость воздержания от половых контактов во время болезни и лечения. Половым партнерам пациентов, у которых был диагностирован генитальный герпес, рекомендовано было пройти обследование, а при наличии у них проявлений герпеса соответствующую терапию.

Статистическую обработку полученных результатов проводили, используя программы Biostat, Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя продолжительность заболевания герпес вирусной инфекцией у исследуемых составляла 7 лет, а за последний год у 65% пациентов было не менее 6 рецидивов. Наблюдение пациентов продолжалось на протяжении 6 месяцев после проведенной терапии.

При назначении противогерпетической терапии мы исходили из основных критериев ее эффективности: облегчение симптомов, таких как боль, жжение и зуд; эаживление кожных поражений; уменьшение частоты, продолжительности повторных эпизодов; уменьшение трансмиссии вируса; обеспечить удобное дозирование.

Таблица 2.

Клинические показания к назначению фамцикловира

<i>Клинические показания к назначению фамцикловира</i>	
Показания	Способ приема
Оролабиальный герпес (ВПГ-1,2)	750 мг перорально 2 раза в сутки
Генитальный герпес (ВПГ-1,2)	1000 мг перорально 2 раза в сутки

В процессе терапии оценивали ближайшие (переносимость препарата, побочные действия, клиническую динамику) и отдаленные результаты

лечения (частоту рецидивов, степень их выраженности, осложнения). Лечение начинали в течении 24 часов с начала появления первых симптомов герпетической инфекции.

В ходе применения фамцикловира была установлена хорошая переносимость этого препарата, побочных эффектов не выявлено. Однодневное лечение генитального и оролабиального герпеса фамцикловиром эффективно, хорошо переносится, удобно и улучшает стратегию ведения пациентов с герпесом.

Пациенты с герпесвирусной инфекцией, получившие однодневный курс терапии фамцикловиром, отмечали в среднем в течении первого дня терапии стойкое улучшение самочувствия, исчезновения субъективных симптомов, уменьшения сроков разрешения высыпаний в 1,7 раза по сравнению с проявлениями рецидивов герпесвирусной инфекции до проведения терапии фамцикловиром.

Таблица 3.

Динамика регрессии клинических симптомов у больных с герпес вирусной инфекцией, получавшим лечение фамцикловиром

Симптомы	Продолжительность симптомов (дни)
Местные субъективные проявления (зуд, жжение, боль)	1,3
Интоксикация	0,8
Везикулярная стадия	1,0
Эрозивная стадия	2,1
Эпителизация (образование корочек)	2,3
Продолжительность эпизода	5,7

Лечение больных фамцикловиром привело к уменьшению частоты рецидивов оролабиальной и генитальной герпетической инфекции. У 3(6%) пациентов с оролабиальным герпесом не было зафиксировано ни одного случая рецидива. У пациентов с генитальной герпетической инфекции было отмечено уменьшение в 1,5 раза количества рецидивов за 6 месяцев наблюдений – $2,3 \pm 0,3$ случая. Соответственно увеличилась продолжительность периода ремиссии после окончания терапии герпетической инфекции – $3,9 \pm 0,2$. Так же увеличилась продолжительность периода ремиссии после окончания терапии ацикловиром – $2,9 \pm 0,2$ и сократилась средняя частота рецидивов герпетической инфекции – $3,3 \pm 0,4$. Но эта положительная динамика носила менее выраженный терапевтический эффект по сравнению с пациентами, получавшими фамцикловир (табл. 4).

Таблиця 4.

Ефективность терапии генитального герпеса

Показатели (за бмісяців.)	Група II А (лечение фамцикловиром)	Група II Б лечение ацикловиром)
Средняя частота рецидивов	$2,3 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,4$
Средняя продолжительность ремиссии к первому рецидиву после лечения, месяцы	$3,9 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$

При рецидивах генитального герпеса, которые возникали после получения терапии фамцикловиром у 23(85%) пациентов в группе II А значительно уменьшились по интенсивности такие местные проявления герпетической инфекции, как зуд, жжение, боль, площадь высыпаний, а также интоксикация, температурная реакция тела.

У 19(76%) больных из группы II Б, которые получали ацикловир, установлено, что тяжесть клинической картины следующего после лечения рецидива так же уменьшилась. Наблюдалось снижение температурной реакции тела, интоксикации, чувства зуда и жжения. Но эти изменения носили менее выраженный характер.

ВЫВОДЫ

Фамцикловир обладает уникальной фармакокинетикой (пролекарство, превосходящее другие препараты по биодоступности, период полураспада внутри инфицированных клеток, что означает больше активного вещества длительное время будет находиться в месте действия, снижая вероятность формирования резистентных штаммов). Не имеющая аналогов комплаентность, представляющая особое значения для больных герпес вирусной инфекцией. Первый и единственный препарат для однодневного лечения рецидива генитального герпеса. Проведенные нами исследования показали, что пациенты с

герпесвирусной инфекцией, получившие однодневный курс терапии фамцикловиром, отмечали в среднем в течении первого дня терапии стойкое улучшение самочувствия, исчезновения субъективных симптомов, уменьшения сроков разрешения высыпаний в 1,7 раза по сравнению с проявлениями рецидивов герпес вирусной инфекции до проведения терапии фамцикловиром. Лечение больных фамцикловиром привело к уменьшению частоты рецидивов оролабиальной и генитальной герпетической инфекции. У пациентов с генитальной герпетической инфекции было отмечено уменьшение в 1,5 раза количества рецидивов за 6 месяцев наблюдений и составило $2,3 \pm 0,3$ случая. Соответственно увеличилась продолжительность периода ремиссии после окончания терапии – $3,9 \pm 0,2$ (мес.). У 23(85%) пациентов значительно уменьшились по интенсивности такие местные проявления герпетической инфекции, как зуд, жжение, боль, площадь высыпаний, а также интоксикация, температурная реакция тела. Однодневное лечение генитального и оролабиального герпеса фамцикловиром эффективно, хорошо переносится, удобно и улучшает стратегию ведения пациентов с герпесом. Применяемые схемы лечения герпеса фамцикловиром, реализуемые в проведенных клинических исследованиях, являются, по-видимому, оптимальными и могут быть рекомендованы к активному и широкому применению.

ЛІТЕРАТУРА

1. Исаков В.А. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей / В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Мощетова, Г.М. Чернакова. – СПб.: М., 2004. – 168 с.
2. Комплексне лікування генітального герпесу: Методичні рекомендації / Бондаренко Г.М., Щербакова Ю.В., Нікітенко І.М., Губенко Т.В. – Київ, 2011. – 28 с.
3. Мавров Г.І. Терапия инфекции, вызванной Herpes simplex, сочетанным применением новых противовирусных и иммуномодулирующих средств / Мавров Г.І., Нагорный А.Е // Український журнал дерматології, венерології, косметології (Київ). – 2005. – № 3(18). – С. 215.
4. Мавров Г.І. Раціональна діагностика та лікування в дерматології та венерології. – К.: 2007. – 344 с.
5. Мавров И.И. Половые болезни. – Х.: Факт. – 2002. – С. 497-523.
6. Мавров И.И. Герпесвирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение: Руководство для врачей. – Х.: Факт. – 1998. – 80 с.

Рецидив герпеса может быть очень болезненным –
боль ухудшает повседневную жизнь пациента.
Многие пациенты испытывают начало эпизода герпеса

При появлении
предвестников
герпеса

остановите
рецидив за один
день лечения Фамвиром

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ
препарат для однодневного лечения
эпизода герпеса

ФАМВИР
фамцикловир



Маркетинг и дистрибуция
лекарственных препаратов



Начните лечение в течение 6 часов после появления первых
симптомов или высыпаний

7. *Масюкова С.А.* Фамцикловир в лечении герпетических инфекций / Масюкова С.А., Владимирова Е.В. // Рос. мед. журн. / Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт МЗ РФ. – 2001. – Т. 9, № 11. – С. 67-73.
8. *Радионов В.Г.* Герпесвирусные заболевания человека / Радионов В.Г., Притуло О.А., Андрашко Ю.В. – Луганск: ООО «Элтон-2», 2004. – С. 95.
9. *Самгин М.А.* Простой герпес (дерматологические аспекты) / Самгин М.А., Халдин А.А. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 160 с.
10. *Aoki F.Y.* Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Aoki F.Y., Tyring S., Diaz-Mitoma F., Gross G., Gao J., Hamed K. // Clin. Infec. Dis. – 2006. – Vol. 42, N1. – P. 8-13.
11. *Barlett B.L.* Famciclovir treatment options for patients with frequent outbreaks of recurrent genital herpes: The RELIEF trial / Barlett B.L., Tyring S.K., Fife K. // J. Clinical Virology. – 2008. – Vol. 43. – P. 190-195.
12. *Sacks S.L.* Clinic-initiated, twice-daily oral famciclovir for treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, controlled trial / Sacks S.L., Aoki F.Y., Martel A.Y., Shafran S.D., Lassonde M. // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41, N.15. – P. 1341-1347.
13. *Schmader K.* Herpes zoster in older adults // Clin Infect Dis. – 2001. – Vol. 32. – P. 1481-1486.
14. *Spruance S.L.* Treatment of Herpes Simplex Labials / Spruance S.L., Kriesel J.D. // Herpes. – 2002. – Vol. 9, N. 3. – P. 64-69.
15. *Tyring S.K.* Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: the combined data from two randomized controlled trials / Tyring S.K., Diaz-Mitoma F.
16. *Simpson D.* Famciclovir: A Review of its Use in Herpes Zoster and Genital and Orolabial Herpes / Simpson D., Lyseng-Williamson K. // Drugs. – 2006. – Vol. 66, N 18. – P. 2397-2416.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФАМЦИЛОВІРУ ПРИ ОДНОДЕННІЙ МЕТОДИЦІ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Г.І. Мавров, С.В. Унучко, Т.В. Губенко

Резюме. Проведено клініко-лабораторне обстеження і лікування 92 хворих герпесвірусною інфекцією. Одноденна противірусна терапія фамцикловіром (по 750 мг 2 рази на добу при оролабіальному герпесі і по 1000 мг 2 рази на добу при генітальному герпесі) дозволила домогтися латентного характеру перебігу захворювання, скорочення частоти і тривалості рецидивів. При прийомі фамцикловіру побічної дії не виявлено.

Ключові слова: герпесвірусна інфекція, лікування, фамцикловір

EFFICIENCY OF FAMCYCLOVIR SINGLE-DAY TREATMENT OF THE HERPESVIRUS INFECTION

G.I. Mavrov, S.V. Unuchko, T.V. Gubenko

Resume. The incidence of herpesvirus infection continues to be a significant problem. Famcyclovir was used for the treatment of 92 patients by herpesvirus infection at the regimen as recommended: orolabial form of the disease – 750 mg two times a day, and genital form – 1000 mg two times a day during one day. This therapy is allowed to obtain latent character of flow of disease, reduction of frequency and duration of relapses. It is not discovered at the reception of famcyclovir of indirect action.

Keywords: herpesvirus infection, treatment, famcyclovir.

ДИФФУЗНАЯ АЛОПЕЦІЯ: ДІАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Ю.С. Овчаренко

Харківська медична академія послідипломного образування

Резюме. Представлені медичні та соціальні аспекти проблеми диффузної алопециї, клінічні форми, причини виникнення та діагностичні критерії захворювання. Зложені сучасні відомості про методи лікування диффузної алопециї з урахуванням ролі метаболічного фактора в формуванні волосся.

Ключові слова: диффузна алопеция, АК, средства метаболической терапии, эффективность.

ВСТУПЛЕНИЕ

При развитии терминальных волос играют роль конституциональные, расовые и гормональные факторы, скорость роста волос замедляется или ускоряется в зависимости от пола, общего состояния, функций нервной системы, эндокринных желез, качества питания и многих других причин, влияющих на трофику тканей и в среднем составляет 1 см в месяц [1].

Волосяной фолликул (ВФ) является одной из самых метаболически активных структур организма человека, нуждающихся в определенных компонентах и источниках энергии для адекватной продукции здорового волоса [3].

Метаболизм аминокислот (АК) в волосяном фолликуле занимает весьма важное место в процессе формирования интегральных веществ стержня волоса и может адекватно поддерживаться некоторыми фармакологическими препаратами. Среди веществ, способных выступать в роли своеобразного строительного материала для структурных компонентов волоса и обеспечивать энергетическое сопровождение процессов синтеза специфических цитокератинов, можно выделить: серосодержащие АК, таурин, катехины и глюконат цинка [3, 6, 15].

Известно, что основным структурным белком роговых клеток волос и ороговевших клеток эпидермиса является кератин, химическую основу которых составляют АК. Характерная особенность твердого кератина волос – более высокий уровень серосодержащих АК (в молекуле содержится до 30 остатков цистеина) и дисульфидных связей. Оказалось, что твердые кератины волоса подразделяются на низкосерные кератины, высокосерные кератины и кератины с высоким содер-

жанием глицина и тирозина. Кроме этого, в белках волос обнаружены г-глутамил-лизиновые сшивки, возможно, играющие роль в механических свойствах волос. Белок трихогиалиновых гранул богат цитруллином, но в отличие от кератогеалина, в нем повышенено содержание глутаминовой кислоты и снижено цистеина. Это позволяет считать, что для нормального формирования волос в волосяных фолликулах необходима достаточная концентрация АК, которая обеспечивается их притоком извне и адекватной усвоемостью организмом [3].

Механизм цикличности роста волос в процессе онтогенеза продолжает оставаться в фокусе внимания исследователей, изучающих физиологию волос. Сейчас принято считать, что первый волосяной цикл начинается именно со стадии катагена (она длится всего несколько недель), после чего наступает короткая стадия телогена (длится в течение нескольких месяцев), которая плавно переходит в стадию развития – анаген. Анагеновая фаза в свою очередь имеет несколько периодов развития и может продолжаться в среднем 3-8 лет. С возрастом анагеновая фаза приобретает тенденцию к сокращению. В норме на волосистой части головы 85 % волос находится в фазе анагенеза, 14 % – телогенеза и 1 % – катагенеза. У пушковых волос существует иной биоритм: особенность состоит в более короткой фазе анагена и более длительной переходной фазе – (пушковые волосы меняются каждые 3-4 мес). Благодаря этому универсальному природному механизму волосы меняются в соответствии с состоянием здоровья и возрастными особенностями организма. Последовательная смена фаз роста волос – мудрая задумка природы, благодаря которой осуществляется множество

функций волосяного покрова, в том числе детоксикационная [1, 4, 7].

Рост терминальных волос у человека асинхронен, и в норме существует определенный баланс между количеством волосяных фолликулов пребывающих на разных стадиях, (в норме соотношение анагеновых фолликулов к телогеновым составляет 9:1) – благодаря этому волосяной покров более или менее постоянен. Поредение волос или облысение наблюдается тогда, когда этот баланс нарушается [1, 4, 7, 20].

В структуре дерматологической патологии заболевания волос достигают 8 %. Истинная распространенность заболеваний волос гораздо выше, так как значительное число больных не обращается за медицинской помощью, считая усиленное выпадение волос нормальным состоянием. К наиболее частым нарушениям роста волос, встречающимся в практике дерматолога относится выпадение волос диффузного характера. Согласно современным публикациям, в последние годы отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с диффузной потерей волос. Жалобы на выпадение волос часто предъявляют женщины среднего возраста, однако следует обратить внимание на то, что четкого уровня заболеваемости не зафиксировано [5].

Как выраженный косметический недостаток, облысение часто приводит к психоэмоциональному дискомфорту, снижающему качество жизни, и вызывает социальные проблемы [1, 7, 9].

Следует отметить, что, диффузное выпадение волос – это симптом. Клинически все формы диффузной алопеции (ДА) характеризуются выпадением волос преимущественно на волосистой части головы при непораженной коже, что обусловлено наличием в этой области 85 % чувствительных, митотически активных анагеновых фолликулов и 15 % неактивных телогеновых фолликулов [4].

Если следовать систематизации диффузной алопеции по клинико-морфологической характеристики выпадения волос, то ее можно разделить на телогеновую и анагеновую.

Анагеновая алопеция (Anogen effluvium) – это внезапная потеря волос, вызванная воздействием химических агентов или радиации. При этом волосы выпадают, не переходя в фазу телогена. Внезапное выпадение волос наблюдается обычно спустя 1-3 нед после воздействия химических веществ или радиации. Наиболее часто это происходит при терапии злокачественных опухолей,

которая проводится с применением облучения или цитостатических агентов. В большинстве случаев выпадение волос, вызванное химиотерапией, полностью обратимо. Иногда вновь выросшие волосы оказываются здоровее и крепче тех, которые выпали. В редких случаях при тотальном некрозе волосяных фолликулов (отравление солями тяжелых металлов) остается необратимой [4, 9, 13, 14, 18].

Характерным для клиники острого анагенового облысения является чрезвычайно быстро наступающая потеря волос. Без каких-нибудь субъективных признаков выпадают только длинные волосы за чрезвычайно короткий промежуток времени – от 2-5 дней. При этом сохраняются пушковые и щетинистые волосы. Признаками таллиевого отравления могут быть тошнота, рвота, слабость, атаксия, трепор. Но чаще всего наблюдается алопеция, усталость и боль в ногах. Очень характерно, что при малых дозах таллия алопеция может быть изолированным симптомом. Такую же диффузную алопецию могут вызывать бораты. Выпадение волос возникает и при отравлении висмутом, ртутью. Однако эти отравления всегда сопровождаются полиневритами, поражением почек, печени, центральной нервной системы, и диффузная алопеция наступает позже указанных явлений. При постановке диагноза сосредоточивают внимание на особенностях течения (скорость выпадения) и клиники (отсутствие только длинных волос) при интоксикационном анагеновом облысении [4].

Телогеновое выпадение волос происходит через 3-4, реже 5-6 месяцев после физического или эмоционального стресса. Различают физиологическое и токсико-метаболическое телогеновое (позднее) выпадение волос [4, 9, 13, 14, 18].

Телогеновое облысение (Telogen effluvium) может протекать как в острой, так и в хронической форме. Но в любом случае при нерубцующейся алопеции полного облысения не наступает. Острая телогеновая алопеция длится менее 6 мес, а затем самостоятельно или на фоне терапии проходит; хроническая длится более 6 мес, иногда в течение нескольких лет. Больные с хронической телогеновой алопецией отмечают упорное и сильное выпадение волос с волнобразным течением процесса.

Телогеновое облысение в ряде случаев обусловлено возрастными изменениями, происходящими в организме, или связано с метаболическим или токсическими воздействиями на волосяные фолликулы.

Выпадение волос у новорожденных (неональное) происходит в первые 6-8 недель после рождения и наиболее выражено в теменно- затылочной области. В последующие месяцы волосяные фолликулы вступают в анагеновую фазу и формируются длинные волосы.

Постпубертатное выпадение волос встречается у девушек в возрасте 16-20 лет, иногда является начальной стадией андрогенетической алопеции, связано с усилением продукции в организме андрогенов и гонадотропных (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего) гормонов. При этой алопеции волосы незначительно редеют и истончаются.

Послеродовое выпадение волос наступает с 6-й недели после родов в связи с переходом волосяных фолликулов в стадию телогена, но через несколько месяцев состояние нормализуется. Степень тяжести послеродовой алопеции различна и зависит от влияния дополнительных факторов (стресс, хроническая усталость, анемия). Подобное выпадение волос может происходить у женщин после отмены гормональных контрацептивов.

Пресенильное и сенильное выпадение волос связано с прогрессирующей атрофией волосяных фолликулов в возрасте старше 50 лет. Выпадение волос имеет диффузный характер, начинается в лобно-теменной области, где волосы истончаются и выпадают, однако полного облысения даже при длительном течении процесса не наступает [1, 17, 18].

Нарушения обмена веществ и различные токсические воздействия могут влиять на эффективность синтеза и вызывать преждевременное окончание анагеновой фазы роста волосяного фолликула. После эпизодического выпадения волос (обильная потеря крови, острые тяжелые инфекционные заболевания, операционный или травматический шок, стрессиндуцированное выпадение) волосы полностью восстанавливаются. Хроническое телогеновое выпадение (железодефицитная анемия, недостаточное питание и проч.) может вследствие атрофии фолликулов привести к длительному истончению и поредению волос [21, 22].

ДА при инфекциях наступает спустя 2-2,5 месяца после высокой температуры при гриппе, малярии, инфекционном мононуклеозе, пневмонии, туберкулезе, сифилисе.

Медикаментозно-индуцированная ДА в большинстве случаев является острой или подострой токсической алопецией. В зависимости от дозы

и длительности приема лекарств может развиваться анагеновая алопеция – при больших дозах, и телогеновая – при низких. К лекарственным средствам, провоцирующим выпадение волос, можно отнести следующие группы препаратов: ретиноиды, антидепрессанты, антипаркинсонические средства, β-адреноблокаторы, антикоагулянты, противосудорожные препараты, блокаторы Н2-рецепторов, цитостатики, а также – наркотические средства [7, 16].

ДА при хронических заболеваниях – классическими причинами потери волос являются эндокринные нарушения, в частности гипер- и гипотиреоидизм. При гипотиреоидизме типично поражение бровей. Этот же симптом встречается и при сифилитическом выпадении волос и атопическом дерматите (признак Хертоге). Также можно выделить следующие заболевания: эритродермия, псориаз, системная красная волчанка и энцефалит, злокачественные неоплазии, хронические заболевания с кахексией.

ДА психосоматическая (стрессиндуцированная). Обильное выпадение волос наблюдалось во время войн: оно являлось следствием стрессов, оперативных вмешательств, несчастных случаев [11].

ДА при дефицитных состояниях обусловлена дефицитом железа, цинка, белкового питания, синдромом мальабсорбции, неадекватным парентеральным питанием, дефицитом фолиевой кислоты, цианкобаламина-витамина В12- и может приводить к хроническому диффузному выпадению волос. Дефицит железа приводит к диффузной алопеции даже при отсутствии анемии. Распространенной причиной является и белково-калорийная недостаточность. Корни волос реагируют на дефицит белков очень быстро: волосы приобретают признаки дистрофии – уменьшается диаметр волоса, заметно снижается скорость роста. Вторичная белковая недостаточность развивается при синдроме мальабсорбции, энтеропатии, нарушениях процессов всасывания и расщепления, что наблюдается при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. От микрэлементного состава волос зависят их физические свойства, форма, цвет, толщина, эластичность, скорость роста. Волосы без достаточного содержания цинка плохо растут, без селена и кремния они истончаются, становятся ломкими, а избыток кремния может усилить «волнистость» волос. Нарушения обмена меди и марганца связаны с преждевременным поседением волос [3, 4, 12].

При исключении перечисленных причин речь может идти об идиопатических случаях. Они

включают генерализованные формы диффузных поредений волос у женщин среднего возраста. У некоторых пациентов часто трудно выявить причины потери волос, и поэтому устанавливается диагноз «идиопатическая хроническая алопеция». Однако во время диагностики не следует забывать о наличии андрогенетической алопеции, при которой наблюдается преимущество фронтопариетальное облысение. В.П. Адаскевич и соавт. (2000) указывают, что почти у 40% пациенток с жалобами на диффузное поредение волос путем тщательного обследования выявляют повышенный уровень андрогенов в сыворотке крови [1, 19, 21, 22].

Т.о., диффузная алопеция имеет диагностические признаки, основанные на анамнестических, клинических данных и изменении морфометрических параметров волос: распространенность положительного pull теста, непораженная кожа скальпа, увеличение доли телогеновых волос (более 20%), диффузное истончение волос, отсутствие анизотрихоза и др. дерматоскопических признаков андрогенетической алопеции [7, 8].

Многообразие теорий нарушений метаболических процессов и их влияния на волоссяной фолликул указывает на сложность патогенеза данного заболевания, которой объясняется иногда недостаточная эффективность терапии.

Ключом к успешному лечению ДА является комплексный, многофакторный, индивидуальный подход. Показаны консультации смежных специалистов, адекватная терапия основного заболевания, в случае анагеновой алопеции – консультация токсиколога, медикаментозно-индуцированные алопеции начинают лечить путем уменьшения дозы препарата или его отмены [4, 9, 10]. Важно спланировать полноценное питание, провести детоксикационную терапию, назначить гепатопротекторы, сорбенты, антиоксиданты, седацию.

Традиционно в комплексное лечение пациентов с ДА включают: препараты метаболического действия: витамины, АК, микроэлементы для коррекции дефицитных состояний.

Существующие препараты на основе миноксицила занимают ограниченную область применения при выпадении у женщин, не имеющих признаков поредения, в связи с необходимостью длительного, зачастую постоянного применения, возможностью возникновения нежелательных побочных эффектов, что не оправдано при многих формах диффузного телогенового выпадения. [7, 8].

Рекомендовано включить в схему лечения ДА специальные системы ухода за волосами состоящие из средств очищающего, с мягкими

моющими ПАВ, увлажняющего, регенерирующего и защитного действия [9].

К прогрессивным методикам относят мезотерапию, применение скальпопроллера. В дерматотрихологии мезотерапия используется для лечения различных форм алопеции. Применение скальпопроллера улучшает кровоток и высвобождение факторов роста, стимулируя рост волос, значительно повышает абсорбцию, следовательно, и эффективность наружных препаратов.

Все эти методы хорошо известны практикующим дерматологам, но хотелось бы остановиться на более современных лекарственных средствах для лечения выпадения волос.

Учитывая лекарственную загруженность больных диффузной алопецией актуален препарат комплексного, многофакторного действия.

Пантогар – новое лекарственное средство для лечения диффузного выпадения волос. Благодаря синергизму входящих в состав препарата активных ингредиентов Пантогар обладает общеукрепляющим и регенерирующим свойствами, антиоксидантным, детоксицирующим действием, восполняет дефицит серосодержащих аминокислот и витаминов в организме. Активация метаболизма изменяет внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы в клетках ВФ, снижая тем самым восприимчивость рецепторного аппарата клеток ВФ к негативным влияниям внутренней среды.

Уникальная комбинация активных ингредиентов дополняет друг друга и в отличии от других препаратов метаболической терапии не имеют антагонистов в своем составе. Препарат Пантогар, выпускаемый немецкой фирмой Мерц, содержит в суточной дозировке 180 мг тиамина, 300 мг экстракта медицинских дрожжей, 180 мг кальция пантотената, 60 мг кератина, 60 мг L-цистеина и 60 мг ПАБК.

Кератин – основной структурный белок волоса. В мире накоплен достаточный позитивный опыт изучения и терапевтического применения препаратов, содержащих АК. Аминокислотные смеси все шире используются в качестве высокоэффективных и малотоксичных препаратов для коррекции гипопротеинемий различного происхождения, стимуляции компенсаторно-адаптационных процессов, требующих активации белкового анаболизма. Фармакологические эффекты аминокислотных препаратов обусловлены активацией обменных процессов в организме, уменьшением степени расщепления внутренних белков и пополнением пула необходимых промежуточных продуктов.

L-цистеин – один из главных компонентов, донор атомов серы участвует в синтезе ацетилхолина. Цистеин, наряду с глицином и глутаматом участвует в образовании глутатиона, ключевого звена антиоксидантной системы. Именно через серосодержащие аминокислоты глутатион связан с обменом мембран, состояние которых изменяется под воздействием повреждающих факторов. Посредством этого механизма любое воздействие может включать всю адаптивную систему в целом. Пантотенат кальция – как единственный незаменимый компонент коэнзима ацетилирования (коэнзим А) участвует в углеводном, жировом и белковом обмене, синтезе ацетилхолина, стероидов. Ионы кальция также нормализуют образование коллагена и репаративные процессы в тканях, стимулирует матричные клетки к делению. Тиамин – играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене, а также в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Защищает мембранные клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления. Участвует в стабилизации метаболизма, ускорении клеточного деления, является источником энергии для адекватной продукции здорового волоса. Экстракт медицинских дрожжей – включен в состав препарата как природный комплекс витаминов группы В, энзимов, аминокислот и минеральных веществ, который нормализует обмен веществ, регулируют процессы пищеварения, работу печени и других органов, способствуют поддержанию иммунологического статуса организма, обеспечивает симбиотическую флору ростовыми факторами. Является хорошим источником энергии. Параамиnobензойная кислота участвует и в процессе усвоения белка, а также в производстве красных кровяных телец, снабжающих клетки кислородом. Активизирует всю кишечную флору, побуждая ее к выработке фолиевой кислоты, которая, в свою очередь, производит большое количество пантотеновой кислоты. Учеными было замечено, что после применения больших доз параамиnobензойной кислоты наблюдается репигментация волос, благодаря чему она используется для профилактики седины [3].

Результаты международных исследований, проведенных в разных странах с 1971г. по 2008 г. с целью изучения эффективности применения Пантогара, показывают, что препарат: эффективен относительно качества волос за счет улучшения биофизических параметров (Tronnier H., Pliezre h., 1972; Budde J., Tronnier H., Pants VW., Frei-Kleiner S., 1993); эффективен относительно цвета волос

(изучено колориметрически (Plizer H., 1971, Kaufmann M., 1973); эффективен относительно роста волос вследствие нормализации анагена, что подтверждено исследованиями, соответствующими принципам доказательной медицины (Bergner T., 1999, Budde J et al, 1993, Holzegel K., 1985, Lengg N. et al, 2004, Т. В. Цымбаленко, В. П. Ткачев, О.С. Панова, 2008). Т.о, изучение клинической эффективности препарата Пантогар показало высокую эффективность в лечении диффузных алопеций, дегенеративных изменений структуры волоса, профилактики седины.

Под нашим наблюдением находилось 28 пациентов женского пола с диффузным телогеновым выпадением волос в возрасте от 18 до 45 лет. Всем больным до и после лечения проводились следующие исследования: дерматологический осмотр и изучение анамнеза основного заболевания; оценка состояния волос и кожи волосистой части головы с использованием специальной камеры ARAMO (Республика Корея) с увеличением линзы x 60, в сочетании со специализированной диагностической программой для ПК «Программа для профессиональной диагностики в трихологии Трихосаенс/Trichoscience rus. v. 1.3. Ink» (Россия).

У пациенток отмечалась внезапная и интенсивная потеря волос (ежедневная потеря волос более 100 штук в день) при равномерном поредении волос по всей поверхности волосистой части головы; корень волоса большинства выпавших волос находился в телогене; истончение волос (средний диаметр волоса в теменной зоне составил 53 мкм); уменьшение плотности волос равномерное по всей поверхности головы более чем на 10% от нормы; увеличение доли телогеновых волос (в среднем 22%); наличие в анамнезе провоцирующих факторов (соблюдение строгой диеты, психологические стрессы и т.д.); изменения ногтевых пластин по дистрофическому типу (повышенная ломкость, расслаивание по свободному краю, продольные или поперечные борозды, лейконихии). Тест натяжения волос положительный и равномерный по всей поверхности волосистой части головы определялся у 23 из 28 больных.

Пациентам с ДА рекомендовали прием внутрь препарата пантогар по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 4 месяцев. Субъективно после курса приема препарата снижение выпадения отмечали 10 человек, улучшение внешнего вида – 15 человек, увеличение скорости роста – 12 человек, кроме того 8 человек наблюдали общее

улучшение состояния кожных покровов (снижение сальности кожи волосистой части головы, лица, груди и уменьшение количества папулопустулезных элементов); 12 пациенток отметили улучшение в состоянии ногтевых пластин. В целом, препарат переносился хорошо, у 1 пациентки отмечались временные диспепсические явления, самопроизвольно прекратившиеся. После 4 месяцев применения препарата, проводилось исследование фототрихограмм, которое показало, что средний процент анагеновых волос вырос от 78 % до 84 %; увеличение среднего диаметра волос в теменной и затылочной зонах до 60 мкм; плотность волос в теменной и затылочной зонах у пациентов существенно не изменилась. Тест натяжения волос у 100% пациентов – отрицательный. Сравнительные макрофотографии пока-

зывают приемлемые косметические результаты лечения препаратом. Наши наблюдения показали эффективность и безопасность применения препарата Пантогар для коррекции ДА у женщин.

ВЫВОДЫ

Проблема ДА остается актуальной для врача и для пациента, учитывая сложность этиопатогенеза ДА требуется комплексный, многофакторный, индивидуальный подход к каждому больному. Включение метаболических препаратов с клинически доказанной эффективностью в схему терапии позволяет оптимизировать лечение. Серьезная доказательная база Пантогара позволяет рекомендовать его как препарат выбора в терапии ДА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Аlopеция. / В.П. Адаскевич, О.Д. Мяделец, И.В. Тихоновская. – Медицинская книга, Н.Новгород, 2000. – 192 с.
2. Баткаев Э.А, Галлямова Ю.А., Аль-Хадж Хассан Халед. Диффузная аlopеция // Методическое пособие. – Москва, 2010 – 30 с.
3. Бобейко Ю.С. Количество и качественные характеристики аминокислотного пула у больных очаговой аlopецией // Медicina сегодня и завтра. – 2003. – № 1. – С. 64-67.
4. Калюжная Л.Д. Разновидности диффузных аlopеций, тактика их ведения /Л.Д. Калюжная// Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 1. – С. 5-9.
5. Менг Ф.М., Олейникова Ю.В. Современные аспекты распространенности заболеваний волос среди населения // Проблемы дерматовенерологии и медицинской косметологии на современном этапе. Владивосток, 2005. – С. 167-170.
6. Скальная М.Г., Дубовой Р.М., Скальный А.В. Химические элементы-микронутриенты как резерв восстановления здоровья жителей России. – Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2004. – 239 с.
7. Ткачев В. Принципы лабораторной диагностики и лечения диффузной телогеновой и андрогенетической аlopеции // Эстетическая медицина. – 2009. – N 4.– С. 396-405.
8. Ткачев В. Методы дифференциальной диагностики аlopеции // Эстетическая медицина.. – 2009. – № 3. – С. 298-304.
9. Халдина М. Комплексное лечение хронической телогеновой аlopеции // Эстетическая медицина, 2008. – № 3. – С. 365-371.
10. Budde J, Tronnier H, Rahlf VW, Frei-Kleiner S. Systemic therapy of diffuse effluvium and hair structure damage. Hautarzt 1993; 44:380-384.
11. Ina M Hadshiew, Kersstin Foitzik, Petra C Arck and Ralf Paus. Burden of Hair Loss: Stress and the Underestimated Psychosocial Impact of Telogen Effluvium and Androgenetic Alopecia. Journal of Investigative Dermatology (2004) 123, 455-457.
12. Goette DU, Odum RB. Alopecia in crash dieters. JAMA 1976; 235:2622-2623.
13. Headington JT. Telogen effluvium. Arch Dermatol 1993; 129:356-363.
14. Kligman AM. Pathologic dynamics of human hair loss. Telogen effluvium. Arch Dermatol 1961; 83:175-198..
15. Odom RB, James WD, Berger TG. Nutritional diseases. In: Andrew's diseases of the skin. 9th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000:606-615.
16. Pillans PI, Woods DJ. Drug induced alopecia. Int J Dermatol 1995; 34:149-158.
17. Sulzberger MB, Witten VH, Kopf AW. Diffuse alopecia in women. Its unexplained apparent increase in incidence. Arch Dermatol 1960; 81: 556-560.
18. Rebora A. Telogen effluvium. Dermatology 1997; 195:209-212.
19. Rand S. Chronic telogen effluvium: potential complication for clinical trials in female androgenetic alopecia? [Letter] J Am Acad Dermatol 1997; 37:1021.
20. Sperling LC, Mezebish DS. Hair disease. Med Clin North Am 1998.
21. Trueb RM. Das idiopathische chronische Telogeneffluvium der Frau. Hautarzt 2000; 51: 899-905.
22. Whiting DA. Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middle-aged women. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 899-906.

ДИФУЗНА АЛОПЕЦІЯ: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Ю.С. Овчаренко

Резюме. Представлено медичні і соціальні аспекти проблеми дифузної алопеції, основні клінічні форми, причини виникнення та діагностичні критерії захворювання. Наведені сучасні відомості про методи лікування дифузної алопеції з урахуванням ролі метаболічного фактору у формуванні волосся.

Ключові слова: дифузна алопеція, амінокислоти, засоби метаболічної терапії, ефективність.

Новини медицини

Ученые: Иммунитет современных людей выработался благодаря сексуальной жизни наших предков

Группа ученых под руководством Питера Пархэма из Стенфордского университета в США пришла к выводу, что большая часть генов иммунной системы человека, которые обеспечивают опознание враждебных микроорганизмов, мы унаследовали от неандертальцев и денисовцев – недавно открытой археологами разновидности древних людей, пишет журнал *Science*.

В 2010 году российские и европейские археологи под руководством Сванте Паабо из германского Института эволюционной антропологии Макса Планка обнаружили в Денисовой пещере (Алтайский край) останки нового вида людей, которые населяли Южную Сибирь и Среднюю Азию 48-30 тысяч лет назад. Этот вид гоминин – предков людей – существовал вместе с неандертальцами и предтечами современных людей и передал часть своих генов меланезийцам и предкам австралийскихaborигенов. Однако, только сейчас американские ученые пришли к выводу, что современные люди получили от денисовского человека и неандертальцев примерно половину генов в участке HLA (отвечающих за работу иммунных клеток). Этот участок состоит из трех серий A, B и C – наборов генов, отвечающих за сборку разных частей иммунной системы.

Пархэм и его коллеги сравнили гены неандертальцев, денисовцев и представителей различных этнических групп и рас среди современных людей.

Они обнаружили, что серии HLA-A и HLA-C в геноме денисовского человека аналогичны тем, которые присутствуют в ДНК современных людей из всех регионов Старого Света, кроме Африки и Европы. Ученые отмечают, что этот участок не мог сохраниться в человеческой линии после разделения предков денисовыхцев и *Homo sapiens* 250 тысяч лет назад из-за высокой изменчивости HLA. Это означает, что предки современных людей приобрели данный фрагмент в результате сексуальных отношений с денисовским человеком.

По оценкам авторов статьи, гены иммунной системы денисовцев сохранились лучше всего среди папуасов и меланезийцев – 95%, а также среди жителей стран Восточной и Юго-Восточной Азии – 70%. Участок HLA в геноме современных европейцев как минимум наполовину состоит из неандертальских генов. Для сравнения, неандертальцы и денисовцы передали современным людям лишь 1-4% своего генома. Ученые предполагают, что предки современных людей получили эти гены из-за особенностей их существования. Они жили небольшими мигрирующими группами, и линии тех, кто не вступал в близкие отношения с неандертальцами и денисовцами, были обречены на вырождение из-за близкородственных браков. Напомним, в конце июня британские археологи из Кембриджского университета пришли к выводу, люди современного типа вытеснили неандертальцев из Европы благодаря подавляющему численному превосходству.

Источник: korrespondent.net

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ РІЗНОВИДІВ РОДИНИ CHLAMYDIACEAE ПРИ КУЛЬТИВУВАННІ У ЛІНІЯХ ПЕРЕЩЕПЛЮВАНИХ КУЛЬТУР КЛІТИН

**В.В. Гончаренко, Г.К. Кондакова, С.К. Джораєва,
В.В. Кутова, О.М. Білоконь, Т.В. Земляна**

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», Харків

Резюме. Проведено порівняльні дослідження по вивченю споживання глюкози культурами клітин L-929 і Her-2, інфікованими та неінфікованими штамами *C. trachomatis* і *C. pneumoniae*, у динаміці культивування. Вміст глюкози у інкубаційному середовищі досліджували через 24, 48, 72, 96 годин у відповідності з циклом розвитку, притаманного виду мікроорганізму. Встановлено, що інфікування клітин спричиняє зміну енергетичного метаболізму, що виявляється у збільшенні швидкості споживання глюкози. Динаміка цього збільшення корелює з циклом розвитку збудників родини *Chlamydiaceae*.

Ключові слова: культура клітин L-929, культура клітин Her-2, штами *C. trachomatis* та *C. pneumoniae*, споживання глюкози, енергетичний метаболізм.

ВСТУП

Мікроорганізми порядку Chlamydiales є високоспеціалізованими грамнегативними внутрішньоклітинними паразитами еукаріотів, для яких є характерним облігатне внутрішньоклітинне існування та унікальний двофазний життєвий цикл з конвертацією між двома морфологічно і функціонально дискретними формами: ретикулярними (РТ) та елементарними тільцями (ЕТ) [1,2]. Цикл розмноження хламідій реалізується при їх взаємодії з чутливою клітиною хазяїна. Процес взаємодії має достатньо складний молекулярно-мембраний механізм, пов'язаний зі змінами у процесах метаболізму у клітині-хазяїні. Для реалізації продуктивного розвитку збудника, у інфікованій клітині відбуваються складні біосинтетичні процеси, які характеризують своєрідність відносин паразита та клітини-хазяїна, визначену як енергозалежний паразитизм. Протягом багатьох років вважалось, що хламідії являються енергетичними паразитами, неспроможними генерувати АТФ та інші високо-енергетичні метаболіти [3]. Однак, при повній розшифровці геному були визначені гени, які передбачають здібність

до синтезу і використання обмеженої кількості власного АТФ [4,5]. При проведенні досліджень встановлено наявність функціональних ферментів для метаболізму глюкози, а саме піруват кінази, фосфогліцерат кінази, гліцеролдегідро-3-фосфат дегідрогенази і глюкоза-6-фосфат дегідрогенази, та визначена максимальна експресія цих ферментів і 4 кодуючих генів у середині циклу розвитку. У результаті ідентифікації ферментів встановлено, що данні мікроорганізми мають функціональну здібність до продукування АТФ та відновлення енергії за допомогою фосфорилірування протягом більшої частини життєвого циклу, оскільки передбачається, що вони містять компоненти електронного транспортного ланцюга та комплекс АТФ-сінтази. Доведено, що ЕТ містять великий пул запасної АТФ і їх рання диференціація може наступати за рахунок запасу збереженого пулу АТФ і за допомогою АТФ, генерованого при метаболізмі глюкози. Крім того, було продемонстровано, що РТ отримують АТФ з клітин хазяїна через транслоказу АТФ/АДФ. У разі необхідності, на початку проліферації, АТФ, генерована хламідіями, може бути використана сумісно з АТФ, отриманою безпосередньо з клітин [6,7]. Стиму-

ляція метаболічних процесів обумовлена посиленням вживання глюкози, котра є основним енергетичним субстратом. Хламідії спроможні стимулювати транспорт глюкози для компенсації енергетичного навантаження на клітини, яке спровоковане інфекцією, за допомогою індукції експресії убіковітарних транспортерів глюкози GLUT-1 на клітинну поверхню, наслідком чого є інтенсифікація створення високо-енергетичних метabolітів, що збігається зі зростанням споживання глюкози [8,9]. Результатом складних процесів метаболізму бактерії є забезпечення достатнього запасу енергетичних метabolітів для власного розвитку та виживання у внутрішньому середовищі клітини. Для катаболізму глюкози, крім гліколізу, є також інші шляхи, що мають спеціальне призначення, а саме пентозофосфатний шлях, за допомогою якого генерується НАДФН₂ – основне джерело енергії у біосинтезі, та утворюються пентози (D-рибоза), потрібні для синтезу нуклеїнових кислот [4,5,10].

Таким чином, у теперішній час вважається, що хламідіям притаманна функціональна здібність до продукування власної енергії за рахунок присутності біологічно активних, енерго-продукуючих ферментів у гліколізному та пентозо-фосфатному шляхах, з варіабельністю інтенсивності окремих етапів у різних представників порядку Chlamydiales [11].

Ураховуючи вищесказане, **метою** дослідження було вивчення динаміки споживання глюкози перешеплюваними лініями культур клітин, інтактними та інфікованими різновидами родини Chlamydiaceae, і визначення впливу хламідій на інтенсивність окремих етапів катаболізму глюкози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для дослідження у якості інфекційного матеріалу використовувались суглобові ізоляти Ar1-Z та Ar2-K, виділені з суглобової рідини хворих з артрологічною патологією і віднесені до виду *C. trachomatis*, та судинні ізоляти виду *C. pneumoniae* AP1-а та AP2-fa, вилучені з атеросклеротичних бляшок магістральних судин, отриманих при операційному втручанні у хворих з атеросклеротичною патологією серцево-судинної системи. З метою накопичення біомаси збудника, штами *C. trachomatis* та *C. pneumoniae* культурувались у системах культур клітин ліній L-929 і Нер-2 на поживному середовищі 199, збагаченому 5% ембріональної телячої сироватки,

упродовж 3 пасажів кожний за стандартною методикою [1] з інокуляцією інфекційного матеріалу на моношар відповідної культури клітин. Ступінь ураження клітинного моношару хламідіями оцінювали за допомогою забарвлення по методу Мая-Грюнвальда-Гімзи при світловій мікроскопії, а також візуалізували по методу прямої імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл РекомбіСлайд Хламідія виробництва фірми Лабдіагностика, (Росія) при люмінесцентній мікроскопії. Після підрахунку включень у клітинах при світловій та люмінесцентній мікроскопії та корекції на фактор розведення, бактеріальні титри були виражені у якості одиниць, формуючих включення, (IFU/мл) і склали 5×10^3 IFU/мл. Контролем слугувала суспензія неінфікованої культури клітин в концентрації $1,0-1,2 \times 10^5$ кл/мл. Результати експерименту реєстрували у початковій точці (вихідний фон), через 24, 48, 64 та 72 години інкубації як у неінфікованій клітинній суспензії, так і в інфікованій штамами *C. trachomatis* і додатково на 96 годині для штамів *C. pneumoniae*. Вибір цих часових проміжків був обумовлений особливостями циклу розвитку збудника. Рівень глюкози у інкубаційному середовищі оцінювали глюкозооксидазним методом [12], а для визначення кількості пентоз у суспензії клітин використовували орціновий метод (реакція Біяля) [13].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка ступеню зараження клітинного моношару показала, що відсоток інфікованих клітин відрізняється у різних штамів, що співпадало з результатами попередніх досліджень. При візуалізації моношару клітин, інфікованих суглобовими ізолятами Ar1-Z та Ar2-K, після проведення 3 пасажу виявлено відповідно до 50% та 90% клітин з цитоплазматичними включеннями різного ступеню зрілості у залежності від часу інкубації збудників. Так, при досліджені культуральних зразків штаму Ar2-K, на 24 годину після інфікування, включення були порівнянні за величиною з розмірами ядра, у той час як для штаму Ar1-Z дрібні паразитофорні вакуолі, візуалізовані на 24 годині, були у межах видимості світлового мікроскопу у зв'язку з різними рівнями зростання цих варіантних збудників. Через 48 годин включення штаму Ar2-K займали більшу частину цитоплазми уражених клітин і на 64 годину у клітинах спостерігалися розвинуті цитоплазматичні включення, тоді як спільному розвиток штаму Ar1-Z визначено лише на 72 годині.

При вивчені порівняльної динаміки споживання глукози у інфікований та неінфікований культурі клітин упродовж 72-годинної інкубації була встановлена різна інтенсивність окремих етапів глукозокатаболічного процесу. Аналізуючи отримані результати, було встановлено, що кількість глукози, що споживається неінфікованою культурою L-929, практично не змінюється у досліджувані часові періоди. При розрахунку швидкості вживання глукози з'ясувалося, що найвищою величиною характеризується перший 24-годинний інтервал розвитку культури, коли швидкість поглинання виявилася найвищою, подалі вона значно знижувалася і залишалася приблизно однаковою до закінчення культивування. Подібна динаміка швидкості вживання глукози клітинами неінфікованої культури відображає особливості метаболізму вуглеводу у клітині на різних стадіях розвитку культури. Так, упродовж перших годин інкубації клітинних ліній завершується формування монощару за рахунок тривання фази експоненціального зростання клітин. У наступні години інкубації швидкість використовування вуглеводу значно знижується до рівня, необхідного для функціонування культури у стаціонарній фазі розвитку. Аналогічні характеристики були отримані і для інших клітинних ліній. Також у процесі дослідження встановлено помітне збільшення вживання глукози клітинами, інфікованими усіма патогенними агентами, у порівнянні з інтактними культурами.

За результатами аналізу проведених експериментів з'ясовано, що рівні споживання глукози відрізняються як між культурами, інфікованими та неінфікованими хламідіями, так і між культурами, зараженими різними штамами. Вживання вуглеводу відображає активність процесів мета-

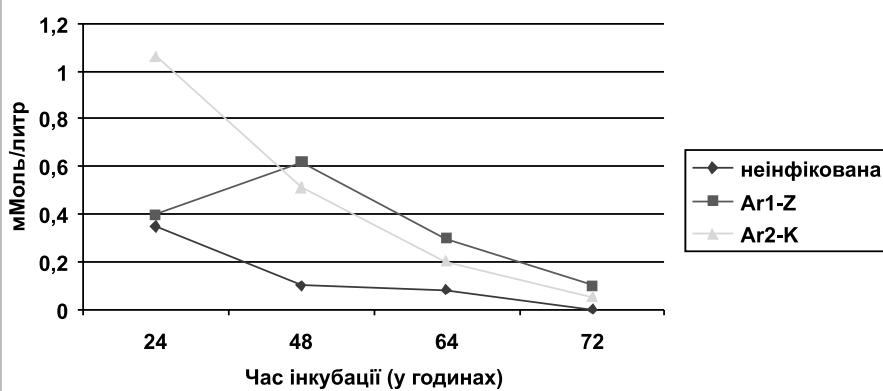
болізму, притаманних кожному ізоляту, що досліджувався. Так, графічні зображення рівнів утилізованої глукози (рис. 1) свідчать, що для штаму Ar2-K характерні активніші процеси катаболізму, співвідносні до особливостей встановленого циклу розвитку.

Найвищі показники витрат вуглеводу відзначалися у перший 24-годинний період розвитку збудника, з подальшим рівномірним зниженням показників до закінчення циклу. Пік більшого вживання глукози співпадав з періодом інфекційного циклу, під час якого метаболічна активність хламідій знаходилася на високому рівні на етапі первинної диференціації ЕТ і зростання кількості метаболічно активних форм збудника. Концентрація використаного вуглеводу значно знижувалася на 64 годину, коли більшість метаболічно активних РТ редиференціювалися у інертні ЕТ. Для штаму Ar1-Z були характерними дещо інші тенденції, котрі також співпадали з притаманним для нього циклом розвитку. Невелике підвищення рівнів вживання глукози у порівнянні з нормальню культурою було визначено на 24 годину культивування, але кількісний показник був значно нижчим, ніж у Ar2-K. Інтенсифікація сімпорту вуглеводу на відміну від попереднього штаму відбулася на 48 годині інкубації з нижчим кількісним значенням показника у порівнянні з піком споживання глукози, визначенім для штаму Ar2-K. При вимірюванні рівнів вживання глукози у наступні години культивування було виявлено рівномірне зниження показників, аналогічне метаболічним процесам, які спостерігались у порівнюваного штаму.

Таким чином, зіставлення глукозокатаболічних показників, досліджених у різні часові інтервали при культивуванні сугубових ізолятів, посередньо підтверджує наявність встановлених особливостей завершення визначених етапів розвитку цих штамів за рахунок різної інтенсивності процесів метаболізму.

Для визначення впливу хламідій на інтенсивність окремих етапів катаболізму глукози під час культивування збудників паралельно проводили визначення рівнів зростання пентоз у сусpenзії клітин. Показано, що вміст рибози у клітинній

Рис.1. Швидкість споживання глукози у період 72-годинного культивування клітин L-929, інфікованих та неінфікованих штамами хламідій



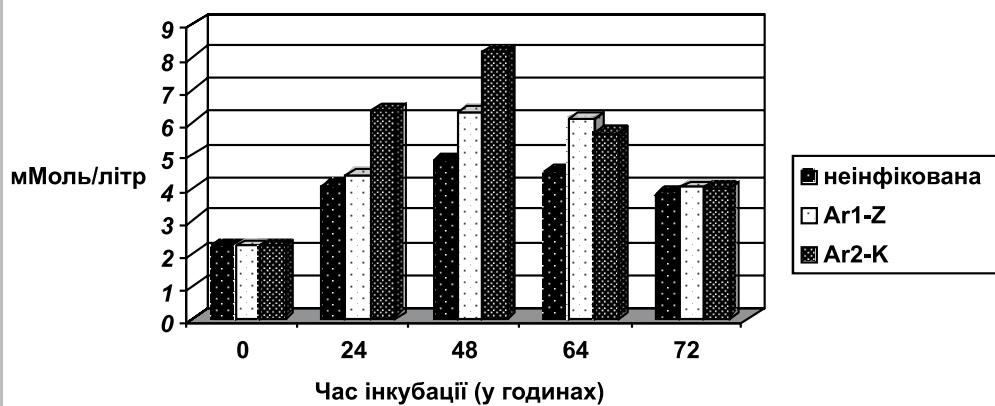
сусpenзії неінфікованої культури лінії L-929 зростає у перші 24 години інкубації і залишається практично на цьому рівні упродовж усього періоду культивування з незначним збільшенням показників на другу добу. При інфікуванні клітин штамами *C. trachomatis* відзначено відмінності в утворенні рибози,

максимальна кількість якої реєструвалася у різні проміжки часу для порівнювальних патогенних агентів. Результати вимірювань приведені на рисунку 2.

У процесі проведення досліджень виявилося, що продемонстроване збільшення вживання глюкози інфікованими клітинами співпадало з утворенням рибози у більш високих концентраціях у різні періоди інкубації в заражених культурах порівняно з інтактними. Так, на 24 годині культивування рівні рибози помітно не відрізнялися, лише у сусpenзії клітин, інфікованих штамом Ar2-K, кількість утримання була вищою, ніж у інших порівнювальних сусpenзіях культур. Величина показників виявилася вищою як на першу добу інкубації, так і на другу, демонструючи більш активні процеси метаболізму при інтродукції клітин штамом Ar2-K, що співпадає з наявністю більшого патогенного потенціалу, притаманного саме для цього варіантного збудника. Утворення рибози на 48 годину інкубації виявилося помітно різним між усіма дослідженіми культурами клітин. Зростання рівня рибози у сусpenзії клітин, заражених штамом Ar1-Z, мало повільний рівномірний характер, починаючи з 48 години культивування, що також вказує на особливості циклу розвитку цього штаму, патогенні властивості якого у процесі попередніх досліджень були визнані помірними. У цілому максимальна кількість рибози у сусpenзії інфікованих клітин реєструється на 48 годину інкубації з варіаціями показників для кожного окремого штаму, що також підкреслює різну метаболічну активність представників виду *C. trachomatis*.

З метою встановлення метаболічної активності судинних ізолятів виду *C. pneumoniae* також

Рис. 2. Швидкість утворення рибози у культурі клітин L-929, інфікованої та неінфікованої хламідіями



було здійснено аналогічне дослідження рівнів вживання глюкози і утворення пентоз у процесі їхнього циклу розвитку. У попередніх дослідженнях було з'ясовано, що тривалість онтогенезу цих штамів займає подовжений інтервал часу у порівнянні зі штамами *C. trachomatis*. Слід відзначити, що показники катаболізму глюкози також відрізнялися від попередньо досліджених штамів, як було встановлено у процесі дослідження. Підвищення споживання вуглеводу у клітинах, інфікованих судинними ізолятами відзначено лише на 48 годині культивування з різницями термінів та кількісних значень показників між досліджуваними штамами. При визначенні рівнів вживання глюкози виявлено, що значне підвищення показників спостерігається у обох штамів як у різni години інкубації, так і з різницею у чисельних значеннях, які були вищими для штаму AP1-a, ніж для AP2-fa. Пік сімпорту глюкози визначено на 48 годину для аортального ізоляту та на 64 для ізоляту стегнової артерії, на графічному зображені (рис. 3) є помітною подібністю конфігурацій кривих, які демонструють схожу динаміку вживання вуглеводу, але з відмінностями за рівнями кількісних показників. Подібні відмінності демонструють особливості циклу розвитку цих варіантних збудників, виявлено, що активніші процеси метаболізму притаманні більш патогенному штаму AP1-a, ніж штаму AP2-fa, який завжди відрізнявся повільнішим розвитком. На 96 годину культивування показники споживання глюкози були практично однаково мінімальними для інфікованих і неінфікованих культур. На цей час генерація нових поколінь збудників була завершено для обох штамів, хоча тривалість характерного циклу розвитку для них відрізнялася за

часом реалізації, інтервал завершеності котрого для аортального ізоляту був менш тривалим, ніж для ізоляту стегнової артерії. Подібні риси конструктивного метаболізму штамів по відношенню до завершеного циклу обумовлені скоріш за все більш тривалим етапом конверсії розподілених РТ у метаболічно неактивні форми збудника на завершальній стадії.

У процесі досліджень утворення рибози був виявлений поступовий характер зростання показників з найбільшою величиною на 48 годину інкубації і подальшим рівномірним зниженням до настання завершальної стадії для штаму AP1-a, і у більшій мірі уповільненім збільшенням значень до 72 години для штаму AP2-fa (рис. 4). Подібна тенденція була відзначена і при вивченні дінамики вживання глюкози у інкубаційному середовищі.

Також були визначені певні різниці у чисельних значеннях, котрі розрізнялися між досліджуваними штамами. Так, у досліджений суспензії клітин, інфікованих AP1-a, найвище значення утвореної рибози, по відношенню до вихідного фону, склало у середньому 2,93 мМоль/літр вже на 48 годину культивування, тоді як для штаму AP2-fa подібний середній показник сягав значення

2,2 мМоль/літр лише на 72 годину. Подібні дані посередньо підтверджують наявні розходження у тривалості повного циклу розвитку, притаманні для цих штамів.

Порівняння досліджених параметрів продемонструвало взаємозв'язок між посиленням катаболізму глюкози та інтенсифікацією окремих етапів пентозофосфатного шляху метаболічних процесів у інфікованих клітинних культурах різних ліній, що імовірно сприяє активізації процесів біосинтезу.

ВИСНОВКИ

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено, що інтродукція збудників родини Chlamydiaceae у клітині різних ліній спричиняє інтенсифікацію енергетичного метаболізму шляхом підвищення швидкості вживання

Рис. 3. Швидкість вживання глюкози культурою клітин Нер-2, інтактною та інфікованою судинними ізолятами

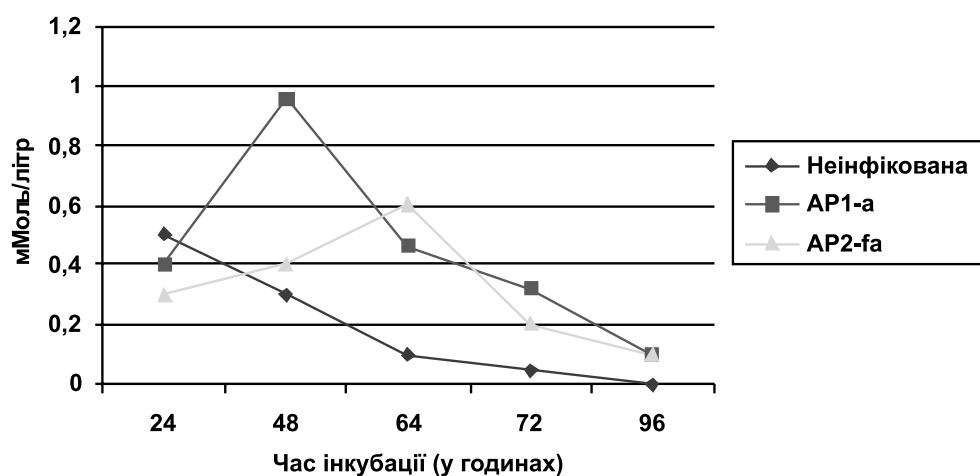
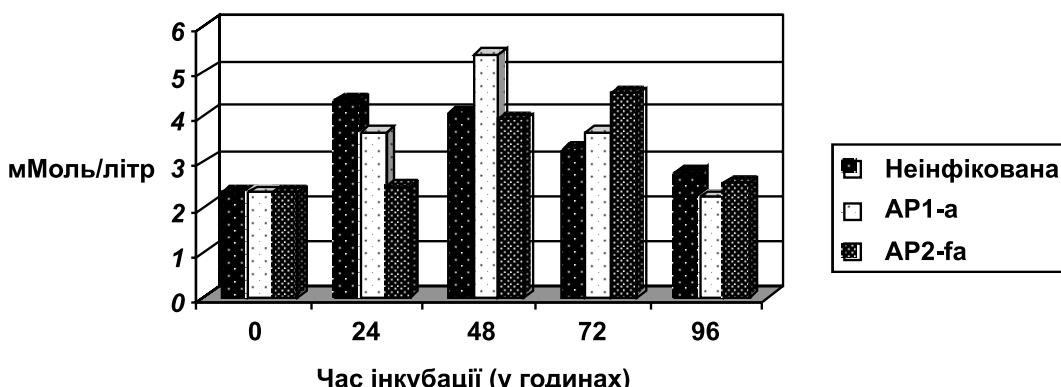


Рис. 4. Швидкість утворення рибози у суспензіях інтактної та інфікованої культури клітин Нер-2



глюкози, як основного субстрату для продуктування високо енергетичних метаболітів при гліколітичному шляху, та ініціації утворення конструктивних попередників біосинтезу нуклеотидів – рибозофосфатів - при пентозофосфатному шляху. Встановлені дані демонструють особливості метаболізму вуглеводу як при порівнянні інфікованих та інтактних клітин різних ліній, так і при зіставленні отриманих результатів у взаємозв'язку з особливостями реалізації продук-

тивного циклу розвитку не тільки на рівні різновидів родини Chlamydiaceae, а й на рівні окремих штамів збудника. Ці відмінності вказують на розходження в ефективності завершення визначених етапів розвитку за рахунок різної інтенсивності процесів метаболізму, підтверджують наявність встановлених особливостей зростання досліджених штамів та засвідчують неоднакову тривалість онтогенезу, притаманну цим варіантним збудникам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шаткин А.А. Урогенитальные хламидиозы / А.А. Шаткин, И.И. Мавров. – Киев: Здоров'я, 1983. – 200 с.
2. Abdelrahman Y.M. The chlamydial developmental cycle / Y.M. Abdelrahman, R.J. Belland // FEMS Microbiol. Rev. – 2005. – Vol. 29. – P. 949-959.
3. Moulder J.W. Characteristics of chlamydiae. In: Microbiology of chlamydiae / Edited by A.L. Baron. – CRC Press, Boca Raton, Fla., 1988. – P. 1-20.
4. Chlamydial metabolism as inferred from the complete genome sequence. In: Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis, and immunity / Edited by R.S. Stephens. – Washington DC: American Society for Microbiology, 1999. – Chapt. 4. – P. 69-95.
5. Мавров Г.І. Хламідійні інфекції: біологія збудників, патогенез, клініка, діагностика, лікування та профілактика / Г.І. Мавров. – К., 2005. – 524 с. – Рос. мовою.
6. Iliffe-Lee E.L. Glucose metabolism in Chlamydia trachomatis: the «energy parasite» hypothesis revisited / E.L. Iliffe, McClarty G. // Molecular microbiology – 1999. – Vol. 33, 1. – P. 177-187.
7. Chlamydial development is adversely affected by minor changes in amino acid supply, blood plasma amino acid levels, and glucose deprivation / A. Harper, C.I. Pogson, M.L. Jones [et al.] // Infection & Immunity. – 2000. – Vol. 68, № 3 – P. 1457-1464.
8. Enhancement of ATP levels and glucose metabolism during an infection by Chlamydia / D.M. Ojcius, H. Degani, J. Mispelter [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 1998. – Vol. 273., № 12 – P. 7052-7058.
9. Cocchiaro J.L. New insights into Chlamydia intracellular survival mechanisms / J.L. Cocchiaro, R.H. Valdivia // Cellular Microbiology. – 2009. – Vol. 11. – P. 1571-1578.
10. Синтез оксида азота и некоторые параметры пентозофосфатного пути в культуре клеток L929, инфицированной штаммом UG-C Chlamydia trachomatis / И.И. Мавров, А.К. Кондакова, С.К. Джораева [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – № 1. – 2005. – С. 20-24.
11. Chlamydia trachomatis genes whose products are related to energy metabolism are expressed differentially in active vs. persistent infection / H.C. Gerard, J. Freise, Z. Wang [et al.] // Microbes and Infection. – 2002. – Vol. 4, № 1 – P. 13-22.
12. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: справочное пособие / А. М. Горячковский А. М. – Одесса, «Экология», 2005. – 616 с.
13. Филиппович Ю.Б. Практикум по общей биохимии / Ю.Б. Филиппович, Т.А. Егорова, Г.А. Севастьянова. – М.: Просвещение, 1975. – 318 с., с ил.
14. Культуральні та біологічні особливості Chlamydophila pneumoniae, виділеного з кардіоваскулярних зразків / І.І. Мавров, С.К. Джораєва, В.В. Гончаренко [та ін.] // Дерматологія та венерологія. – № 4(46). – 2009. – С. 51-54.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАЗНЫХ ВИДОВ СЕМЕЙСТВА CHLAMYDIACEAE ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ НА ПЕРЕВИ- ВАЕМЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ

**В.В. Гончаренко, А.К. Кондакова,
С.К. Джораева, В.В. Кутовая,
О.Н. Белоконь, Т.В. Земляная**

Резюме. Проведены сравнительные исследования по изучению потребления глюкозы культурами клеток L-929 и Нер-2, инфи-

METABOLISM ACTIVITY STUDY OF DIFFERENT SPECIES OF FAMILY CHLAMYDIACEAE WITH CULTIVATION ON INTERWAVING CELL LINE

**V.V. Goncharenko, A.K. Kondakova,
S.K. Dzhoraeva, V.V. Kutova,
O.N. Bilokon, T.V. Zemlyana**

Resumé. The effect of the intracellular parasite *C. trachomatis* and *C. pneumoniae* on the host cell energy metabolism has been

цированными и неинфицированными штаммами *C. trachomatis* и *C. pneumoniae*, в динамике культивирования. Содержание глюкозы в инкубационной среде исследовали через 24, 48, 64, 72, 96 часов в соответствии с циклом развития, характерного для вида микроорганизма. Установлено, что инфицирование клеток вызывает изменение энергетического метаболизма, что выражается в увеличении скорости потребления глюкозы. Динамика этого увеличения коррелирует с циклом развития возбудителей семейства *Chlamydiaceae*.

Ключевые слова: культура клеток L-929, культура клеток Hep-2, штаммы *C. trachomatis* и *C. pneumoniae*, потребление глюкозы, энергетический метаболизъм.

studied. Glucose consumption by L-929 or Hep-2 cell cultures infected or uninfected by strains this species was studied in comparison during the cultivation. The content of glucose in the cultural medium was determined every 24, 48, 72, 96 hrs according to the developmental cycle of parasite species. It was shown that cell infection induced the alteration of energy metabolism via an increase in the glucose consumption rate.

Keywords: cell culture L-929, cell culture Hep-2, strains of *C. trachomatis* and *C. pneumoniae*, glucose consumption, energy metabolism.

Новини медицини

Российскими учеными создана вакцина, противодействующая радиации

Уникальная противорадиационная вакцина разработана сотрудниками научного центра РАН в городе Владикавказ Северной Осетии.

По сообщению ИТАР-ТАСС противорадиационная вакцина, которую удалось создать ученым из Владикавказа, заинтересовала Японию.

По заявлению профессора Вячеслава Малиева являющегося руководителем в отделе биотехнологий при Владикавказском центре РАН, ими совместно учеными НАСА практически завершено создание вакцины, которая в состоянии нейтрализовать воздействие радиации на человеческий организм.

Основой этого удивительного средства стало вещество выделяемое лимфами животных – радиотоксин. По утверждению Малиева их препарат мог бы сохранить жизни всем, кто участвовал при ликвидации аварии на АЭС Чернобыля, будь он в то время созданным.

Учитывая высокий риск распространения радиации на Фукусиме, профессор заявил, что препарат уже прошел испытание на животных и человеческих клетках и вполне может быть применен для предотвращения облучения участвующих в Японии при ликвидации последствий аварии.

Ученые НАСА, подключившиеся к исследованиям этого препарата в 2006 году, также провели аналогичные эксперименты по применению своей вакцины с облученными животными, однако их животные померли уже на четвертый день. После этой неудачи дальнейшие разработки велись уже совместно с российскими разработчиками. Последующие этапы испытаний российского препарата доказали его действенность, вакцинированные им животные не только выживали, в их организме в ходе последующих наблюдений сотрудниками не было выявлено каких либо отклонений.

Источник: Интернет издание «Искусство Науки» 2011

КЛІНИКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧСКІ ОСОБЕННОСТІ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ В ДОНЕЦЬКОЙ ОБЛАСТИ

Г.В. Бондарь, И.Е. Седаков, И.В. Куценко, В.И. Сафанков

Донецький національний медичний університет

Городський клінічний художньо-венерологічний диспансер № 1, Донецьк

Городський дерматовенерологічний диспансер, Маріуполь

Резюме. Проведен аналіз захворюваності епітеліальними злоякісними новообразуваннями кожи на території України, досліджена динаміка базально-клеточного рака кожи в Донецькій області в період з 1999 по 2008 рр., оцінені гендерні особливості виникнення патології, проведено порівняльний аналіз захворюваності, проаналізовані клініко-епідеміологіческі тенденції даного виду опухолей.

Ключові слова: базально-клеточний рак кожи, епідеміологія.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Злоякісні новообразування кожи (ЗНОК) являються однією з найбільш частих онкологічних патологій, уступаючи по частоті наблюдень лише раку желудка і легких. Продуктивні епідеміологічні дослідження вказують на стремительний рост захворюваності в більшості країн світу. За даними різних джерел щорічно в світі реєструється 2,75 млн. нових случаєв «ненемаломінних» раків кожи [6]. Из числа злоякісних опухолей кожи епітеліального походження найчастіше зустрічається базально-клеточний рак (БКРК) – злоякісна епітеліальна опухоль кожи, виникнена з епідерміса або волоссяних фолікул, з місцезнавчим і деструкуючим ростом і чреззвичайно редким метастазуванням [1, 4, 7]. Метастазування БКРК відзначається в 0,0028 – 0,1% случаєв [2, 3]. Доля БКРК в структурі злоякісних епітеліальних новообразувань становить від 75 до 97% і продовжує неуклонно зростати [4, 5].

БКРК зустрічається практично во всіх регіонах нашої планети. Преобладання цього рака по частоті помічено в регіонах з більшою середньогодовою температурою повітря і підвищеною сонцелюванням: Австралія, Мексика, південно-західні США. У людей негроїдної та монголоїдної рас БКРК зустрічається рідко, ніж у людей європеїдної раси.

Злоякісні новообразування кожи зустрічаються здебільшого у підлітків та підлітків, і вони представлені в основному пігментними варіантами [8].

Відповідно до МКБ-10 БКРК належить до плоскоклеточного рака, злоякісними новообразуваннями сальних і потових жирових залоз відноситься до групи злоякісних новообразувань кожи та шифрується C44. Абсолютне число случаєв захворювання, вік, статус та пол больного, стадія захворювання за системою TNM, число больних та ін. – з цих параметрів статистичних звітів складається загальна картина захворюваності злоякісними епітеліальними новообразуваннями кожи.

Для розв'язання наукових, практичних питань організації, оцінки та покращення онкологічної допомоги населення цих сведень недостаточно.

За даними Національного канцер-регистра України за період з 1999 по 2008 рік захворюваність злоякісними епітеліальними опухолями кожи знаходить стабільно високому рівню, хоча рівень її в різних регіонах здебільшого відрізняється.

В останні роки достатньо добре досліджені загальні закономірності розповсюдження БКРК та фактори, що впливають на його поширення. Поэтому актуальним стає суттєвий зміщення акцентів на дослідження регіональних особливостей ЗНОК. Особу значимість приобреють дослідження в екологічно неблагополучних регіонах з інтенсивною промисловістю та заселенням.

промышленностью. К таким регионам относится Донецкая область. Поэтому целью исследования было изучение клинико-эпидемиологических особенностей БКРК в Донецкой области.

МАТЕРИАЛ І МЕТОДИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена на основании статистических данных Национального канцер-регистра Украины и Донецкого областного противоопухолевого центра. Методами эпидемиологического и статистического анализа определены показатели заболеваемости, половые и возрастные особенности встречаемости БКРК на территории Донецкой области.

РЕЗУЛЬТАТИ І ИХ ОБСУЖДЕННЯ

ЗНОК на территории Украины находятся на втором месте в структуре общей онкологической заболеваемости. Так, например в 2008 г. удельный вес ЗНОК мужского населения составляет 9,9% после злокачественных новообразований легких (18,4%); у женщин – 12,9% после злокачественных новообразований молочной железы (19,6%).

Заболеваемость эпителиальными ЗНОК находится на статистически высоком уровне с тенденцией к увеличению, с 36,4 случаев на 100 тыс. населения в 2000 г. до 40,0 в 2008 г.; среди мужского населения – с 33,5 до 36,2; среди женщин – с 39,0 до 43,2 на 100 тыс. населения соответ-

ственно (рис. 1). Хотя уровень заболеваемости в различных регионах Украины резко отличается. Например, по данным канцер-регистра за 2008 год, грубый показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в Донецкой области составляет 31,0 случаев, в то время как в Сумской области – 53,6 случаев. Хотя Сумская область является одной из северных областей Украины и не имеет столь развитого промышленного комплекса, как Донецкая область, уровень заболеваемости эпителиальными ЗНОК в ней значительно выше.

Стоит также отметить, что в Донецкой области, как в регионе с высокой вероятностью техногенного загрязнения окружающей среды, наблюдается уровень распространенности ЗНОК, не превышающий средний уровень среди других регионов Украины. Таким образом, вероятно, что степень техногенного загрязнения атмосферы не играет определяющей роли в развитии онкологических заболеваний кожи.

Об уровне распространенности заболеваемости БКРК на территории Украины можно судить косвенно, поскольку точные цифры в целом по стране, а также по различным регионам отсутствуют. Обычно ведется общая статистика по всем ЗНОК, исключая меланому кожи.

На территории Донецкой области в период с 2002 по 2008 гг. среди 9603 больных эпителиальными ЗНОК БКРК был выявлен у 6876 (71,6%) пациентов – 2835 (41,2%) мужчин и 4041 (58,8%) женщин. За указанный период времени доля БКРК в структуре всех эпителиальных ЗНОК имеет зна-

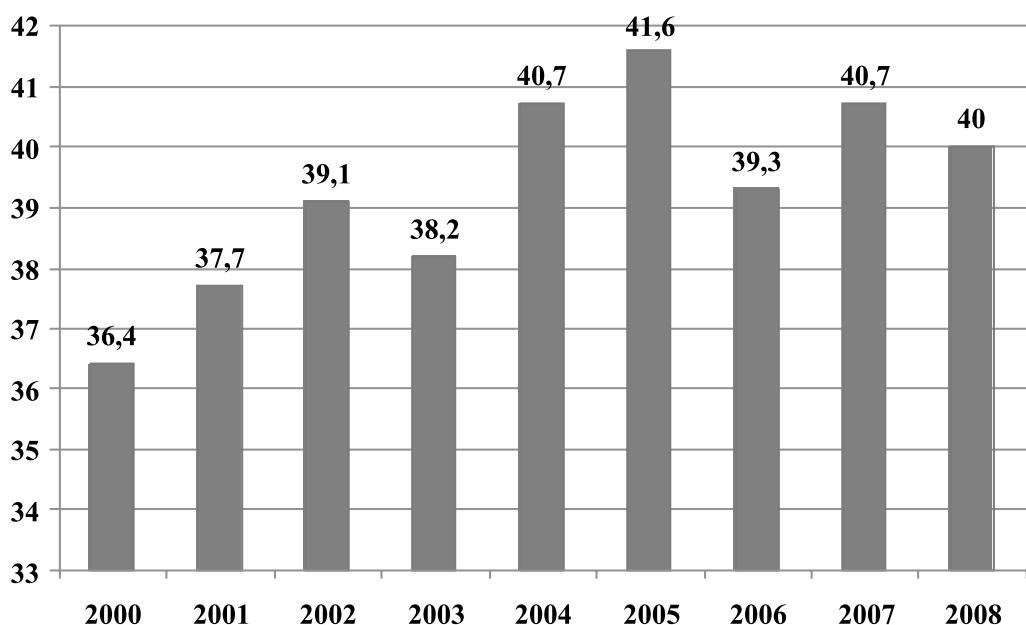


Рис. 1. Эпителиальные ЗНОК. Грубий показатель на 100 тыс. населення по Україні 2000 – 2008 рр.



Рис. 2. Соотношение абсолютных чисел заболеваемости БКРК и других эпителиальных ЗНОК в Донецкой области за 2002 – 2008 гг.

чительный удельный вес и находится в пределах 65-75% (рис. 2).

В период с 1999 по 2008 гг. (10 лет) на территории Донецкой области было взято на учет 10019 больных БКРК, из них 5848 (58,4%) женщин и 4171 (41,6%) мужчин. Отмечается более высокая заболеваемость БКРК женского населения (22,7 на 100 тыс. населения), достоверно превышающая заболеваемость у мужчин (19,2 на 100 тыс. населения). Динамика заболеваемости БКРК за 10 лет характеризуется стабильно высоким уровнем и составляет в среднем 21,1 случаев на 100 тыс. населения (рис. 3).

Уровень заболеваемости БКРК среди городских жителей составляет 93% (9300 человек), среди сельских жителей – 7% (719 человек) (рис. 4). Основная масса данной патологии сконцентрирована среди городского населения Донецкой области. Низкий статистический уровень заболеваемости среди жителей сельского населения, возможно, спровоцирован их низкой осведомленностью о значимости ЗНОК, отдаленным расположением специализированных медицинских учреждений и вследствие чего – малой обращаемостью к врачу.

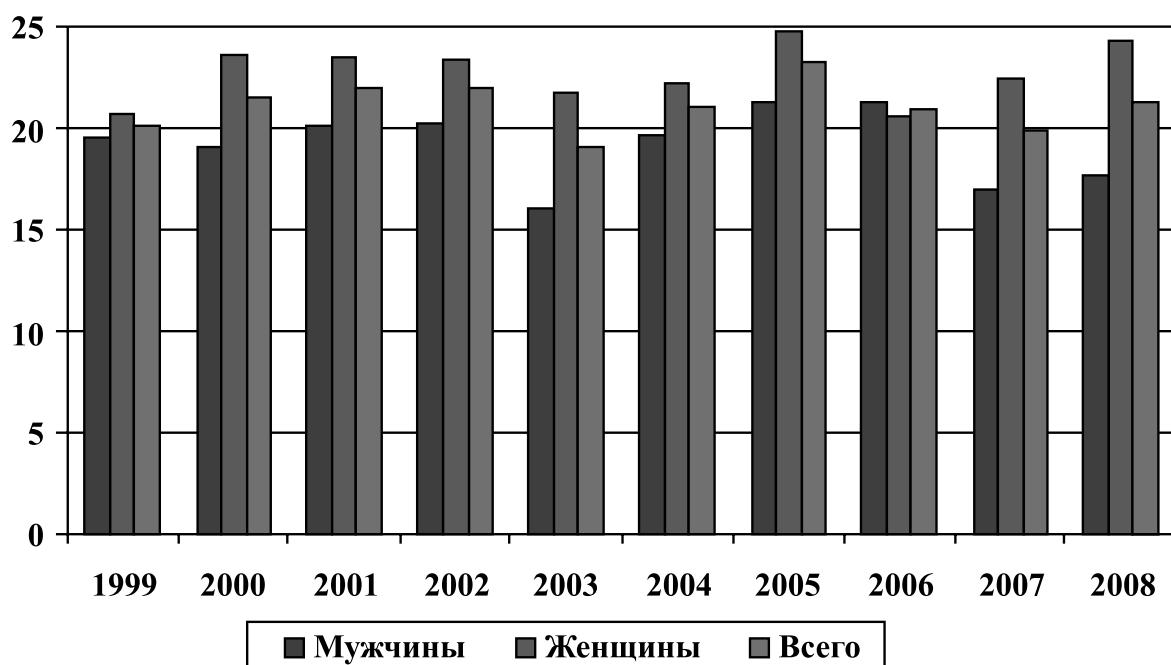


Рис. 3. Заболеваемость на 100 тыс. населения БКРК в Донецкой области 1999 – 2008 гг.

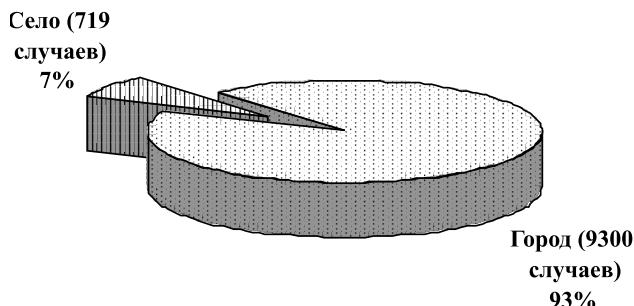


Рис. 4. Заболеваемость БКРК в Донецкой области в зависимости от места жительства

За анализируемый период число заболевших БКРК среди представителей обоих полов возрастает с увеличением возраста, достигая максимума в возрастной группе 70-79 лет – 3757 случаев (37,5%). Среди женщин этот показатель составляет 39,02% (2282 случая), среди мужчин – 35,36% (1475 случаев). Второе место занимает возрастная группа 60-69 лет (2874 случая – 28,68%). Таким образом, контингент больных БКРК в возрасте от 60 до 79 лет занимает превалирующее положение и составляет 66,2% от общего числа заболевших (рис. 5).

Важной клинической характеристикой БКРК является его локализация. В период с 1999 по 2008 гг. БКРК чаще всего локализовался на коже головы – 77% (7645 случаев). На втором месте по

частоте локализации находится кожа туловища – 16% (1627 случаев). На коже верхних и нижних конечностей БКРК локализовался с частотой 3% (348 случаев) и 2% (224 случая) соответственно. Неуточненная локализация составляет 2% (рис. 6). Данные исследования подтверждают общеизвестную закономерность, согласно которой основная часть опухолей располагается на открытых участках тела, преимущественно локализуясь на коже лицевой части головы.

За исследуемый период с 1999 г. по 2008 г. в большинстве случаев диагноз БКРК устанавливался своевременно. В соответствии с классификацией TNM, T1 стадия была диагностирована у 6398 больных (63,8%). В T2 стадии БКРК был выявлен у 2308 пациентов (20,7%). В T3 и T4 стадии – у 92 (0,9%) и 11 (0,1%) больных, соответственно. Без стадии – 1439 человек (14,5%) (рис. 7). Существенных различий распределения БКРК по стадиям в зависимости от пола выявлено не было. Преимущественное выявление патологии на ранних стадиях может быть обусловлено медленным развитием опухоли и ее доступностью для визуальной диагностики.

В период с 1999 по 2008 гг. верификация диагноза БКРК подтверждалась гистологическим и цитологическим исследованиями в 99,8% случаев, из них цитологически – 29,1%, гистологически – 70,7%.

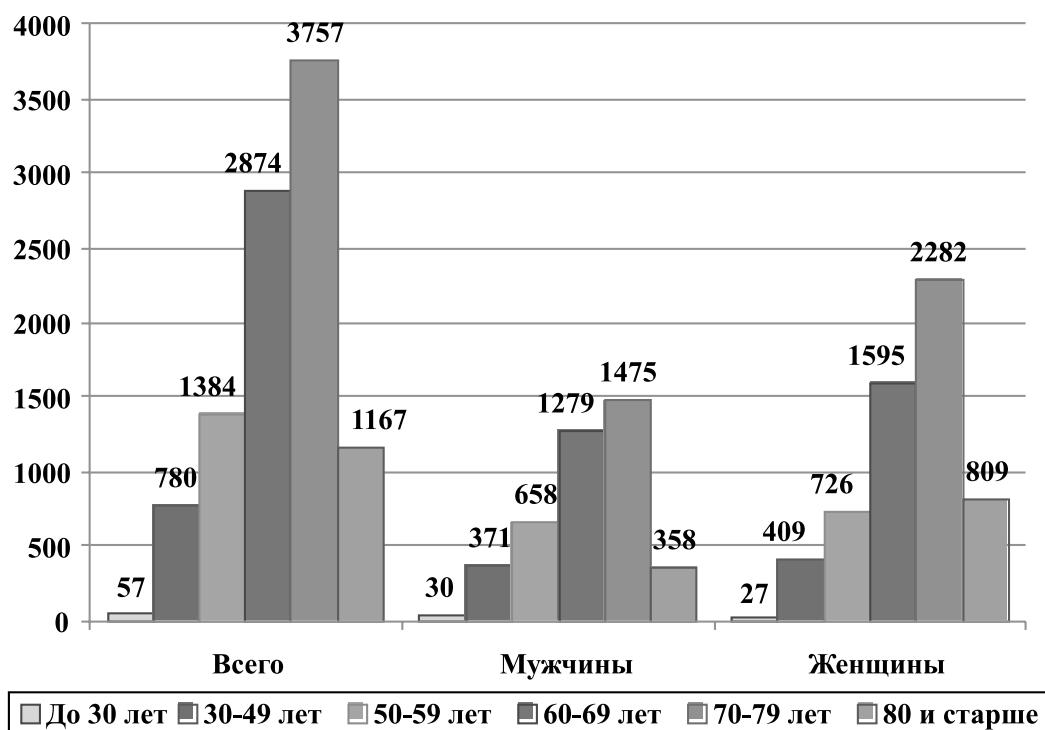


Рис. 5. Распределение БКРК в Донецкой области по возрасту и полу с 1999 по 2008 гг.

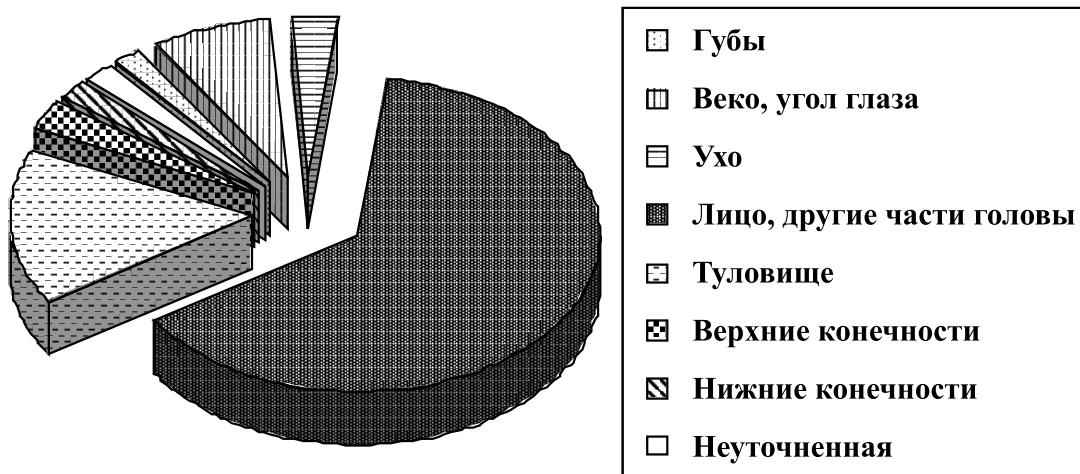


Рис. 6. Локалізація БКРК в Донецькій області з 1999 по 2008 рр.

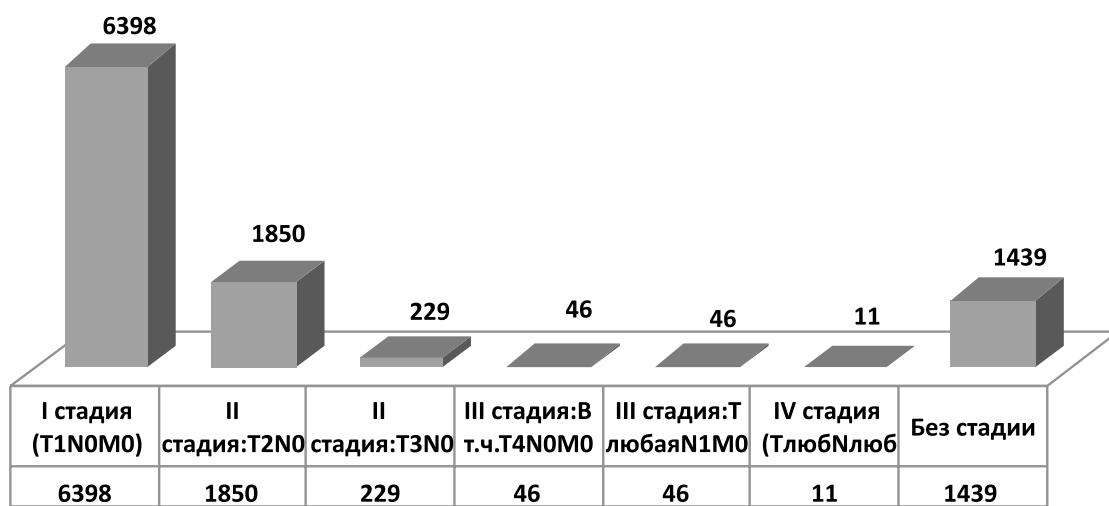


Рис. 7. Распределение больных БКРК по стадиям в Донецкой области с 1999 по 2008 гг.

ВЫВОДЫ

Таким образом, ЗНОК являются распространенным видом онкологической патологии среди населения Украины с превалированием ее в структуре женского населения и неуклонным ростом заболеваемости в последние годы.

Среди ЗНОК наиболее распространенным является БКРК. Его доля в структуре всех эпидемиальных ЗНОК имеет значительный удельный вес и находится в пределах 70%, что соответствует среднестатистическим значениям в мире. Динамика заболеваемости БКРК на территории Донецкой области характеризуется стабильно высоким уровнем с достоверным превышением количества случаев у женского населения над мужским.

Проведенный анализ статистических и эпидемиологических показателей БКРК указывает на стабильно высокий уровень заболеваемости на территории Донецкой области. Выявленные особенности эпидемиологии требуют комплекса мероприятий, направленных на оптимизацию методов ранней диагностики БКРК, повышение информированности населения о данной патологии, совершенствование системы профилактических осмотров. Необходимо обеспечение преемственности между онкологическими и дерматовенерологическими диспансерами при динамическом наблюдении за больными с новообразованиями кожи, совершенствование профессиональной подготовки и повышение квалификации врачей дерматологов и онкологов в области дерматоонкологии.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апатенко А.К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи / А.К. Апатенко. – М.: Медицина, 1973. – 240 с.
2. Дубенский В.В. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базально-клеточного рака кожи / В.В. Дубенский, А.А. Гармонов // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2004. – № 6. – С. 7-12.
3. Молочков В.А. К вопросу о метастазировании базальноклеточного и метатипического рака кожи / В.А. Молочков, Е.С. Снарская // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 1. – С. 9-12.
4. Сергеев Ю.В. Актуальные проблемы практической дерматоонкологии: рост заболеваемости, совершенствование диспансеризации и профилактика базально-клеточного рака кожи / Ю.В. Сергеев, С.В. Борисова, С.И. Шубина // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 1999. – № 1. – С. 8-12.
5. Шумай Н.И. Эпидемиология опухолей кожи / Н.И. Шумай // Вестник дерматологии и венерологии. – 1993. – № 5. – С. 26-31.
6. Choudhary S. Photodynamic therapy in dermatology: a review / S. Choudhary, K. Nouri, M.L. Elsaie // Lasers Med. Sci. – 2009. – Vol. 24, No. 6. – P. 971-980.
7. Miller S.J. Biology of basal cell carcinoma (Part 1, 2) / S.J. Miller // J. Am. Acad. Dermatol. – 1991. – Vol. 24. – P. 1-13.
8. Giant basal cell carcinoma of the eyelid in a black patient from Cameroon / M. Moussala, B.F. Cohen, F. D'hermies et al. // J. Fr. Ophtalmol. – 2000. – Vol. 23. – P. 595-598.

**КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ БАЗАЛЬНО-
КЛІТИННОГО РАКУ ШКІРИ
В ДОНЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ**

**Г.В. Бондар, І.Є. Седаков,
І.В. Куценко, В.І. Сафанков**

Резюме. Проведено аналіз захворюваності на епітеліальні злюйкісні новоутворення шкіри на території України, досліджено динаміку базально-клітинного раку шкіри в Донецькій області в період з 1999 по 2008 рр., оцінено гендерні особливості виникнення патології, проведено порівняльний аналіз захворюваності, проаналізовано клініко-епідеміологічні тенденції даного виду пухлин.

Ключові слова: базально-клітинний рак шкіри, епідеміологія.

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL
FEATURES BASAL CELL
SKIN CANCER IN DONETSK
REGION**

**G.V. Bondar, I.E. Sedakov,
I.V. Kutsenko, V.I. Safankov**

Resume. The analysis of the incidence of epithelial malignant neoplasms of the skin on the territory of Ukraine, the dynamics of basal cell skin cancer in the Donetsk region in the period from 1999 to 2008. Assessed gender-specific occurrence of pathology, comparative analysis of morbidity and analyzed clinical and epidemiological trends of this type of tumor.

Keywords: basal cell skin cancer epidemiology.

ДЛЯ НОТАТОК