

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,
В. С. Стадник (випускаючий редактор),
Я. Ф. Кутасевич,
І. О. Олійник,
Ю. В. Сметанін

Науковий редактор:

Г. К. Кондакова

Рекомендовано

Вченою радою ДУ «Інститут дерматології
та венерології НАМН»
Протокол № 8 від 12.07.2012 р.

Атестовано

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

Засновник

ДУ «Інститут дерматології
та венерології НАМН»

Періодичність виходу

4 рази на рік

Видавець

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

© «Дерматологія та венерологія»,
№ 3 (57), 2012 р.

Підписано до друку 14.09.2012 р.
Формат 60 x 84 1/8. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 10,7. Наклад 300 пр.
Виготовлено з готових позитивів
у ТОВ «Оберіг», 61140, Харків-140,
пр. Гагаріна, 62, кв. 97.
Свідцтво 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 розмноження
в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих
у цьому виданні, допускається лише
з письмового дозволу видавця

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів
несе рекламодавець

© ТОВ «Оберіг», 2012.

ЗМІСТ

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

<i>А.М. Біловол, С.Г. Ткаченко, А.А. Берегова, Н.Л. Колганова, Є.В. Коляда</i> Сучасні методи оцінювання якості життя пацієнтів в медичній косметології	5
<i>Л.А. Болотна</i> Можливості такролімісу в лікуванні хронічних запальних дерматозів	16
<i>М.Е. Запольський</i> Вплив герпетичної інфекції на розвиток соматичної патології. Герпес-індуковані захворювання	24

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Л.Д. Калюжна, В.М. Боровиков, С.Л. Рибалко</i> Порівняльна характеристика показників інтерферонового статусу у хворих на atopічний дерматит та герпетичну екзему	33
<i>Г.І. Мавров, Г.К. Кондакова, Л.В. Іващенко</i> Стан глікокаліксу мембран лімфоцитів хворих на хламідіоз	39
<i>І.О. Олійник, І.В. Куценко, В.І. Сафанков, Т.В. Шатохіна</i> Імуногістохімічні особливості різних гістотопографічних типів росту базально-клітинного раку шкіри	46
<i>Д.В. Прохоров</i> Характеристика протеїназ-інгібіторної системи у хворих меланомою шкіри	54
<i>Г.І. Мавров, О.І. Саріан</i> Фактори ризику серцево-судинних захворювань у хворих на звичайний псоріаз	58
<i>В.М. Смолієнко</i> Гемостазіологічна характеристика мікробної екземи при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок	65

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

<i>Т.Є. Дасюк</i> Ефективність лікування сечостатевого хламідіозу азалідом та імуномодулятором рослинного походження	70
<i>Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, Г.К. Кондакова</i> До питання про стан сполучнотканинного обміну при тривалій цитостатичній терапії у хворих на тяжкі хронічні дерматози	80
<i>Е.М. Солошенко, Н.В. Жукова, О.М. Стулій</i> Сучасні підходи до терапії хворих на розповсюджений псоріаз з урахуванням індикаторних показників метаболічних процесів	86
<i>М.М. Чемерис</i> Застосування препаратів зовнішньої дії, що містять іони срібла, при лікуванні гнійничкових захворювань шкіри	95

ДЛЯ АВТОРІВ

ВИМОГИ ДО АВТОРІВ	101
-------------------------	-----

СОДЕРЖАНИЕ

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

А.Н. Беловол, С.Г. Ткаченко, А.А. Береговая, Н.Л. Колганова, Е.В. Коляда

Современные методики оценки качества жизни пациентов в медицинской косметологии 5

Л.А. Болотная

Возможности такролимуса в лечении хронических воспалительных дерматозов 16

М.Э. Запольский

Влияние герпетической инфекции на развитие соматической патологии.

Герпес-индуцированные заболевания 24

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л.Д. Калюжная, В.М. Боровиков, С.Л. Рыбалко

Сравнительная характеристика показателей интерферонового статуса у больных atopическим дерматитом и герпетической экземой 33

Г.И. Мавров, А.К. Кондакова, Л.В. Иващенко

Состояние гликокаликса мембран лимфоцитов больных хламидиозом 39

И.А. Олейник, И.В. Куценко, В.И. Сафанков, Т.В. Шатохина

Иммуногистохимические особенности различных гистотопографических типов роста базально-клеточного рака кожи 46

Д.В. Прохоров

Характеристика протеиназ-ингибиторной системы у больных меланомой кожи 54

Г.И. Мавров, Е.И. Сариян

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных обычным псориазом 58

В.Н. Смолиенко

Гемостазиологическая характеристика микробной экземы при варикозной болезни вен нижних конечностей 65

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Т.Е. Дасюк

Эффективность лечения урогенитального хламидиоза азитромином и иммуномодулятором растительного происхождения 70

Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник, А.К. Кондакова

К вопросу о состоянии соединительнотканного обмена при длительной цитостатической терапии у больных тяжелыми хроническими дерматозами 80

Э.Н. Солошенко, Н.В. Жукова, О.Н. Стулий

Подходы к терапии больных распространенным псориазом с учетом индикаторных показателей метаболических процессов 86

М.М. Чемерис

Применение препаратов наружного действия, содержащих ионы серебра, в лечении гнойничковых заболеваний кожи 95

ДЛЯ АВТОРОВ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 101

CONTENTS

RESEARCH VIEW

<i>A.M. Bilovol, S.G. Tkachenko, A.A. Beregova, N.L. Kolganova, Y.V. Kolyada</i> Modern methods of marking quality of life in medical cosmetology	5
<i>L.A. Bolotna</i> Possibilities of tacrolimus in the treatment of chronic inflammatory dermatosis	16
<i>M.E. Zapolskyi</i> Impact of herpes infection on development of somatic pathology. Herpes-induced diseases	24

ORIGINAL RESEARCHES

<i>L.D. Kaliuzhna, V.M. Borovykov, S.L. Rybalko</i> Comparative characteristic of the parameters of interferon status in patients with atopic dermatitis and herpetic eczema	33
<i>G.I. Mavrov, A.K. Kondakova, L.V. Ivaschenko</i> Lymphocyte membrane glycolipid state in patients with chlamydiosis	39
<i>I.O. Oliynyk, I.V. Kutsenko, V.I. Safankov, T.V. Shatokhina</i> Immunohistochemical features of various types of growth histotopographic basal cell skin cancer	46
<i>D.V. Prokhorov</i> Characterization of proteinase-inhibitor in patients melanoma skin	54
<i>G.I. Mavrov, E.I. Sarian</i> Risk factors for cardiovascular disease in patients with ordinary psoriasis	58
<i>V.N. Smolienko</i> Hemostatic response of microbic eczema in varicose veins of lower extremities	65

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>T.Ye. Dasyuk</i> Efficacy of urogenital chlamydiosis combined treatment using oral azalide and immunomodulator of herbal origin	70
<i>Y.F. Kutasevych, I.O. Oliynyk, G.K. Kondakova</i> On the status of connective tissue exchange at long cytostatic therapy at patients with severe chronic dermatoses	80
<i>E.N. Soloshenko, N.V. Zhukova, O.N. Stuliy</i> The modern approaches to the therapy of patients with spread psoriasis considering metabolic processes indices	86
<i>M.M. Chemerys</i> Use of topical preparations with silver ions in treatment of purulent skin diseases	95

DEMANDS TO AUTHORS

STANDARDS FOR AUTHORS	101
-----------------------------	-----

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ В МЕДИЦИНСКОЙ КОСМЕТОЛОГИИ

**А.Н. Беловол, С.Г. Ткаченко,
А.А. Береговая, Н.Л. Колганова, Е.В. Коляда**

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. *Статья представляет собой обзор современной научно-медицинской литературы по вопросам изучения и практического применения инструментов оценки качества жизни пациентов в медицинской косметологической практике.*

Ключевые слова: *качество жизни, медицинская косметология, пластическая хирургия*

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время количество косметических манипуляций стремительно растет как в мире, так и в каждой отдельно взятой стране. По данным американского общества эстетической пластической хирургии за десятилетний период с 1997 по 2007 годы общее количество проводимых процедур увеличилось в среднем на 457 %. При этом количество хирургических вмешательств с эстетической целью за это время выросло на 114 %, а нехирургических - на 754 % [2]. Всемирная организация здравоохранения определяет здоровье как «состояние полного физического, ментального и социального благополучия и отсутствие заболеваний или недугов» [29]. Для пациента, который подвергается косметической операции или процедуре, оценка эффективности затруднительна, поскольку большинство из них выбирают воздействия, не связанные напрямую с медицинским результатом. Различные факторы могут влиять на качество жизни у таких пациентов, включая приятие друзьями и семьей, влияние внешности человека на его социальную и профессиональную жизнь, его уверенность и счастье. Для этих людей здоровье и благополучие связаны с ментальным, эмоциональным и социальным влиянием их внешности.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на стремительное развитие медицинской косметологии, доступна лишь немногочисленная информация о влиянии косметических процедур на качество жизни пациента. Врачи традиционно фокусируются на минимизации осложнений и побочных эффектов и оптимизации результата. Однако, нет данных о стандартизированном методе определения степени удовлетворенности пациента и успешности косметической процедуры. Вдобавок, лимитировано количество данных о влиянии косметических процедур на самооценку пациента, его уверенность, взаимодействие с окружающими, общественное признание. Качество жизни в косметологии представляет важный долгосрочный результат для пациента, получившего косметическую процедуру. Изменение качества жизни влечет за собой многоаспектную оценку состояния пациента в физической, социальной, психологической и эмоциональной областях [5]. Этот вид оценки является перспективным для повышения эффективности работы системы косметологической службы, позитивного влияния не только на социальное и психическое, но и на общее здоровье пациента. Нужно отметить, что хотя пациенты косметологи-

ческого профиля обычно не удовлетворены какой-либо частью своего тела, исследования показали лишь небольшой процент серьезных психиатрических симптомов, связанных с неудовлетворенностью внешним видом или дисморфрфобиями [21]. Таким образом, следует, что измерение результатов эстетических процедур, особенно с точки зрения физического, ментального, эмоционального и социального благополучия логично и адекватно.

Целью работы был поиск и изучение практической ценности инструментов оценивания качества жизни пациентов косметологического профиля,

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование представляет собой анализ современной научно-практической медицинской литературы по вопросам разработки, валидации и практического применения систем оценки качества жизни в косметологической практике. Использовали следующие электронные ресурсы:

The National library of medicine (USA): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI): <http://www.sciencedirect.com>, National Institute for Health and Clinical Excellence (UK): <http://www.nice.org.uk>, American Society for Aesthetic Plastic Surgery, Cosmetic Surgery: <http://www.surgery.org>, Medscape: <http://www.eguidelines.co.uk>. Поиск отдельных данных в интернете производился с помощью поисковых систем www.google.com и www.google.com.ua. Для анализа были отобраны современные научные источники – не старше 10 лет, более старые включались только в случае исключительной важности информации, однако не более 20% от общего количества использованной литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно предварительного анализа литературы, обнаружено упоминание в научно-медицинских источниках 22 инструментов оценки качества жизни, применяемой в практике эстетической медицины (табл.1).

Таблица 1

Примеры инструментов, используемых для измерения качества жизни пациентов в косметологической практике

№ п/п	Инструмент	Назначение	Источник
1	Health Measurement Questionnaire	Оценка общего качества жизни (19 пунктов) применительно к эстетической медицине	[21]
2	Personal Resources Questionnaire	Шкала Лайкерта из 25 пунктов, оценивающая интимные отношения, воспитание, социальную интеграцию, самооценку и управляемость	[21]
3	Ways of Coping Scale	Шкала Лайкерта с 28 пунктами для оценки степени адаптации	[21]
4	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale	Шкала с 20 пунктами, разработанная для измерения текущих уровней депрессии	[21]
5	Short-Form Health Survey	Оценка общего качества жизни (36 пунктов) применительно к эстетической медицине	[23]
6	Qol	Оценка общего качества жизни применительно к эстетической медицине	[27]
7	Derriford Appearance Scale (DAS59)	Оценка психологических нарушений связанных с самооценкой фациальной внешности (59 пунктов) применительно к эстетической медицине	[13]

8	Questions on Life Satisfaction questionnaire (FLZM)	Стандартизированный тест самооценки удовлетворенности и качества жизни применительно к эстетической медицине	[18]
9	Global Aesthetic Improvement Scale	Шкала оценки качества жизни применительно к эстетической медицине	[24]
10	Rhinoplasty Outcomes Evaluation	Оценка эстетического специфического для пластической хирургии качества жизни	[1]
11	Facelift Outcomes Evaluation	Оценка эстетического специфического для пластической хирургии и нехирургических косметических методов качества жизни	[1]
12	Freiburg questionnaire on aesthetic dermatology and cosmetic surgery	Оценка эстетического специфического для пластической хирургии и нехирургических косметических методов качества жизни	[25]
13	Blepharoplasty Outcomes Evaluation	Оценка эстетического специфического для хирургии качества жизни	[1]
14	Skin Rejuvenation Outcomes Evaluation	Оценка эстетического специфического для хирургии качества жизни	[1]
15	Glasgow Benefit Inventory	Оценка эстетического специфического для пластической хирургии и нехирургических косметических методов качества жизни	[12]
16	Facial Appearance Sorting Test	Оценка эстетического специфического для пластической хирургии и нехирургических косметических методов качества жизни	[12]
17	Facial Lines Treatment Satisfaction Questionnaire	Оценка эстетического специфического для пластической хирургии и нехирургических косметических методов качества жизни	[12]
18	Facial Lines Outcomes Questionnaire	Оценка эстетического специфического для пластической хирургии и нехирургических косметических методов качества жизни	[12]
19	Dermatological Life Quality Index	Оценка качества жизни дерматологического пациента	[8]
20	Dermatology Quality of Life Survey	Модифицированная шкала оценки качества жизни в дерматокосметологии	[14]
21	Melasma Quality of Life (MELASQOL)	Оценка качества жизни пациентов с мелазмой	[16]
22	Cardiff Acne Disability Index (CADI)	Оценка глубины переживаний пациентов с акне (5 пунктов)	[19]

Оценка качества жизни пациентов в дерматохирургической практике и пластической хирургии

Начиная с 2000 года в научно-медицинской литературе появились исследования надежности и клинической ценности специфических опросников качества жизни пациентов в пластической хирургии. Целью одного из них была проверка 4 ранее опубликованных инструментов (**Facelift Outcomes Evalu-**

ation, the **Rhinoplasty Outcomes Evaluation**, the **Blepharoplasty Outcomes Evaluation**, **Skin Rejuvenation Outcomes Evaluation**) с точки зрения их надежности и валидности в оценке связанных с пациентом результатов хирургического вмешательства [1]. Перспективное пилотное мультицентрическое исследование включало 78 пациентов в 3 частных центрах косметической хирургии, которым были проведены около 100 пластических операций по

устранению морщин лица, ринопластики, блефаропластики, омоложения. Пациенты оценивались в 2 дооперационных и 1 послеоперационный визиты, и инструменты были проанализированы относительно их тест/ретест надежности, внутренней согласованности, чувствительности к изменениям. У всех 4-х инструментов обнаружена превосходная надежность, согласованность и высокие показатели валидности, чувствительность к изменениям была статистически значима для каждого проверенного инструмента ($P \leq 0,001$). Пациенты отметили значительное улучшение качества жизни и полную удовлетворенность результатом, эти показатели увеличивались в среднем от 37 % до 84 % после лечения. Таким образом, результаты исследования показали, что вышеупомянутые системы оценивания надежны и могут использоваться для точной оценки удовлетворенности пациентов в исследованиях эффективности омолаживающих косметических операций на лице, ринопластики, пластических операций на веках.

Информацию о влиянии косметических операций на качество жизни пациентов можно почерпнуть и из более старых источников. Используя оценочную шкалу 36-item Short-Form Health Survey в исследовании оценки качества жизни 110 пациентов, подвергавшихся редукции груди, было показано, что у 95% пациентов физическое и психологическое здоровье значительно улучшились вследствие хирургического лечения [23]. Особенно значительное улучшение зарегистрировано между постоперационными и предоперационными оценками физической деятельности ($P < 0,0001$), социальной функции ($P < 0,001$), ментального здоровья ($P < 0,001$) и общего здоровья ($P < 0,001$).

Другое перспективное корреляционное исследование 105 пациентов косметической хирургии оценивало качество жизни по 4 опросникам: Health Measurement Questionnaire; Personal Resources; Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; Ways of Coping Scale [21]. Исследователи отметили существенное улучшение по сравнению с

исходным состоянием качества жизни пациентов через 6 месяцев после хирургического вмешательства ($P \leq 0,0001$), особенно выраженное для основной шкалы депрессий. Также отмечены положительные изменения в общественной жизни пациентов, сексуальной сфере, деятельности в свободное от работы время и дружбе.

Недавнее исследование, сосредоточенное на удовлетворенности пациентов после пластических операций обнаружило, что качество жизни значительно улучшилось в нескольких аспектах, включая общее здоровье ($P = 0,02$), удовлетворенность внешностью ($P = 0,002$), исчезновение беспокойства ($P < 0,01$), освобождение от боли ($P = 0,01$), и отсутствие необходимости в помощи или заботе для выполнения обычных задач ($P = 0,04$) [18]. Эти наблюдения были сделаны с использованием Questions on Life Satisfaction questionnaire (FLZM) – стандартизированного теста самооценки удовлетворенности и качества жизни.

Недавнее 3-х летнее перспективное исследование оценивало послеоперационное качество жизни (QOL- quality of life) у пациентов после лицевой пластической хирургии с целью установить определяющие факторы изменений [13]. Мерой оценивания была шкала 59-item Derriford Appearance Scale (DAS59) – достоверный и надежный инструмент, оценивающий психологические нарушения, связанные с самооценкой фациальной внешности. Были установлены три подгруппы пациентов: группа 1 – показатели DAS59 для всех пациентов; группа 2 – согласно пола; и группа 3 – согласно основной операции. Обследование проводили пациентам при заключительном дооперационном посещении клиники и через 3 месяца после операции. В исследовании приняли участие 93 пациента (82 женщины (88 %) и 11 мужчин (12 %)). Наиболее распространенными процедурами были ринопластика (49 %) и операции по омоложению лица (51 %). Значительные различия в периоперационном качестве жизни были отмечены по всем показателям у всех пациентов DAS59 в 1 группе и у всех жен-

щин во 2 группе. Пациенты мужского пола во второй группе отметили улучшение качества жизни только в области общей самооценки фациальной внешности DAS59. Ринопластика и операции по омоложению лица улучшили качество жизни пациентов, но отличались относительно областей DAS59. Исследование показало, что у мужчин и женщин различные потребности, которые могут быть удовлетворены с помощью средств и методов пластической хирургии. Ринопластика и операции по омоложению лица влияют на различные домены качества жизни.

Наконец, результаты крупного мультицентрического исследования (N=103) усовершенствования оценок качества жизни после пластических операций на лице показали, что лучшими кандидатами на косметическую операцию могут быть пациенты, которые испытывают недостаток в уверенности в себе, но имеют желание социального взаимодействия. Нехватка уверенности в себе выражается беспокойством и обычно связывается с определенным физическим качеством или ограничением, которое и является мишенью косметической операции [15]. После пластических операций показатели депрессии и подавленности значительно не изменялись, однако, социальная дезадаптация и беспокойство достоверно уменьшались после хирургического вмешательства.

Более чем десятилетний опыт практического применения вышеупомянутых оценочных инструментов выявил определенные недостатки и уже в 2009 году прозвучала их критика. Экспертами был проведен систематический обзор научно-медицинской литературы, в котором идентифицированы оценивания пациентами результатов пластических операций и нехирургических косметических процедур. Используемые инструменты анализировались по содержанию и соответствию международным руководящим принципам развития и ратификации [12]. Из 442 статей были идентифицированы 47 самооценок пациентом результатов, оценивающих фациальную внешность после косметической процедуры. Только девять ан-

кетных опросов удовлетворили критериям включения и исключения. Эти инструменты были разделены на следующие категории: ринопластика (Rhinoplasty Outcomes Evaluation, Glasgow Benefit Inventory, Facial Appearance Sorting Test), омоложение кожи (Facial Lines Treatment Satisfaction Questionnaire, Skin Rejuvenation Outcomes Evaluation, Facial Lines Outcomes Questionnaire), лифтинг лица (Facelift Outcomes Evaluation), блефаропластика (Blepharoplasty Outcomes Evaluation), и общий вид (Appearance Scale 59). По заключению экспертов, ни одна из этих оценочных шкал не удовлетворяла всем руководящим принципам. Все оценки были ограничены или их развитием, их ратификацией, или их содержанием. Авторы пришли к выводу, что эффективные, надежные и чувствительные инструменты, разработанные для измерения самооценки пациентом результатов хирургического и нехирургического эстетического лечения отсутствуют. Необходима шкала самооценки, которая представляет чувственное восприятие пациентами лицевых косметических операций и удовлетворяет принятым критериям оценки здоровья. Это облегчило бы сравнение методов и определение количества положительных эффектов для хирургов, стремящихся количественно определить результаты своей деятельности.

Оценка качества жизни пациентов в дерматокосметической практике.

Наиболее доступным и широко используемым инструментом в дерматологии является дерматологический индекс качества жизни (Dermatological Life Quality Index), позволяющий оценить влияние кожной сыпи на качество жизни и самооценку человека, что позволяет использовать его для некоторых дерматокосметических проблем с характерными высыпаниями (акне, дисхромии, ксерозы и т.д.). Опросник включает 10 вопросов о негативном влиянии кожной сыпи на качество жизни человека за последнюю неделю (причинение беспокойства, неуверенности и расстроенности, влияние на выполнение домашней работы, выбор одежды и обуви,

активный отдых в компании и контакты с окружающими, препятствование занятиям спортом, выполнение работы или учебы, общение с друзьями, близкими, родственниками, партнерами, затруднение в интимных отношениях, изменение привычного распорядка жизни). Каждый из вопросов имеет несколько вариантов ответов, один из которых и выбирает пациент. Чем выше индекс – тем сильнее дерматоз усугубляет качество жизни пациента. Этот инструмент был разработан учеными Великобритании [8] и русифицирован, подготовлен и апробирован на валидность российскими учеными-дерматологами Н.Г. Кочергиным и Е.П. Буровой.

Информация о влиянии нехирургических косметических процедур на качество жизни пациентов в настоящее время весьма ограничена. Одно из исследований 73 женщин с видимыми лицевыми патологическими изменениями кожи показало, что снижение показателей общего качества жизни у них было связано с увеличением страха перед отрицательной оценкой окружающими по множеству шкал ($P < 0,05$), тогда как лучшее восприятие качества жизни наблюдалось у субъектов без каких-либо фациальных изменений ($P < 0,01$) [3]. Авторы отметили, что только 10 % женщин не использовали косметическую основу под макияж, и у этих женщин было лучшее связанное со здоровьем качество жизни, чем у тех, кто использовал основы. Напротив, 2-недельное исследование у 20 пациенток с лицевыми дерматозами обнаружило, что использование декоративных косметических средств для кожи значительно улучшило их качество жизни ($P=0,0078$) [4].

Другое исследование ($N=30$) использовало стандартизированный анкетный опросник (Freiburg questionnaire on aesthetic dermatology and cosmetic surgery) для оценки качества жизни в динамике обработки мимических морщин ботулотоксином [25]. Более чем 80 % пациентов сообщили, что лечение повлияло на них благотворно, и все пациенты готовы рекомендовать это лечение другим. Также, более 75 % пациентов сообщили, что

чувствовали себя более комфортно после лечения, подтверждая влияние динамических лицевых линий на самооценку и самоимидж пациентов. Эмоциональное благополучие улучшалось после лечения у 30 % пациентов, указывая, что наличие мимических морщин влияет на эмоциональное здоровье некоторых пациентов.

Большая часть доступных в настоящее время данных о клинических исследованиях качества жизни сосредоточены на пациентах с фациальной липоатрофией, ассоциированной с ВИЧ. Этот тип липоатрофии – часть синдрома, который наблюдается у ВИЧ-позитивных пациентов, получающих комбинированное лечение антиретровирусными препаратами, в особенности ингибиторами протеазы и обратной транскриптазы [11, 26]. Возрастает значение влияния липоатрофии ассоциированной с ВИЧ на психологическое здоровье пациентов и их социальное благополучие. Депрессия, проблемы в межличностных взаимоотношениях, разрушение самоимиджа и чувства собственного достоинства, неадаптивность к антиретровирусному лечению могут быть связаны фациальной липоатрофией у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Одно качественное исследование у 14 ВИЧ-инфицированных пациентов оценивало влияние физической внешности на социальное и психологическое здоровье пациентов [20]. Это исследование продемонстрировало, что разрушительные эффекты фациальной липоатрофии затрагивают психологическое и социальное здоровье, а также образ жизни пациентов с вирусом иммунодефицита человека. Эти данные указывают на глубокое психологическое воздействие фациальной липоатрофии на ВИЧ-инфицированных пациентов, а также влияние на социальное качество жизни пациентов. Другой тревожный аспект фациальной липоатрофии у ВИЧ-инфицированных пациентов заключается в сходстве с синдромом истощения, что может повлечь прогрессирование заболевания и способствовать усугублению социальной изоляции среди таких людей [6].

Недавние исследования показали, что косметическое лечение ВИЧ-ассоциированной липоатрофии лица может улучшить качество жизни таких пациентов. Рандомизированное открытое исследование оценивало немедленные и отсроченные эффекты лечения введения поли-L-молочной кислоты пациентам с ВИЧ-ассоциированной липоатрофией лица (N=27) [17]. При повторном визите после лечения (минимум через 18 месяцев), улучшение внешности по визуальной аналоговой шкале было стабильным по сравнению с исходным состоянием в обеих группах – непосредственно после лечения ($P < 0,05$) и в более поздние визиты ($P < 0,001$). Количественная шкала клинической тревоги и депрессии продемонстрировала уменьшение показателя в динамике от исходного состояния до повторного визита в обеих группах, указывая, что пациенты были менее подавлены и менее беспокойны при повторном визите ($P=0,029$ для депрессии в группе отсроченных эффектов). Эти данные подтверждают положительные эффекты косметического лечения поли-L-молочной кислотой на качество жизни пациентов с ВИЧ-ассоциированной фациальной липоатрофией.

В 96-недельном открытом пилотном исследовании у 50 ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой фациальной липоатрофией, получавших лечение инъекциями поли-L-молочной кислотой было выявлено существенное увеличение средней общей толщины кожи в динамике лечения по сравнению с исходным состоянием ($P < 0,001$) [28]. Оценка качества жизни 44 пациентов по визуальным аналоговым шкалам показала, что показатель прогрессивно улучшался от исходного состояния до 48 недели. Среднее изменение качества жизни от базового было +0,3 (диапазон от -2,9 до +10,0) на 12 неделе ($P=0,165$); +0,8 (диапазон от -3,9 до +10,0) на 24 неделе ($P=0,015$), и +0,8 (диапазон от -2,9 до +10,0) на 48 неделе ($P=0,021$). На 72 неделе среднее изменение качества жизни по сравнению с исходным составляло +0,4 (диапазон от -3,3 до +10,0; $P=0,209$) и сохранялось до 96 недели ($P=0,120$). В целом, учиты-

вая, что заключительная инъекция поли-L-молочной кислоты была сделана на 6 неделе, улучшение качества жизни сохранялось в течение 90 недель после окончания лечения.

Инъекции кальция гидроксапатита для увеличения объема мягких тканей у пациентов с ВИЧ-ассоциированной липоатрофией лица также изучались в клинических исследованиях. Одно пилотное открытое мультицентрическое клиническое испытание (N=100) оценило эффективность, безопасность, и удовлетворенность пациентов косметологическим лечением с применением кальция гидроксапатита [24]. Через 12 месяцев у всех пациентов наблюдалось улучшение по шкале **Global Aesthetic Improvement Scale**. Кроме того, большинство пациентов сообщили, что чувствуют себя более привлекательными (97/98 пациентов, 99,0 %), об улучшении эмоционального состояния (95/98 пациентов, 96,9 %), о большей уверенности в своей внешности (97/98 пациенты, 99,0 %) с начала лечения.

В рандомизированном, открытом, моноцентровом исследовании изучались эффекты непосредственного лечения (в недели 0 и 6) и отсроченного лечения (обработка на 12 и 18 неделях) инъекциями геля полиалкиламида ВИЧ-ассоциированной липоатрофии лица у 31 пациента [14]. К 12 неделе наблюдалось существенное улучшение липоатрофии в первой группе против второй ($P < 0,0001$). Существенное улучшение показателей умственного здоровья ($P=0,02$), тревоги ($P=0,02$), и качества жизни ($P=0,01$) также наблюдалось на 12 неделе в группе непосредственной обработки по сравнению с группой отсроченного лечения. К 48 неделе не было существенного отличия между группами в различных конечных точках. При этом, средний показатель тяжести липоатрофии по врачебной шкале оценки и по шкале самооценки пациентами к 48 неделе был значительно лучше по сравнению с исходным ($P < 0,0001$ для обеих групп). Кроме того, выявлено улучшение по сравнению с исходными значениями показателей несколько модифицированного инструмента

Dermatology Quality of Life Survey к 48 неделе ($P < 0,0001$).

Эффекты гиалуроновой кислоты, вводимой для обработки связанной с ВИЧ липоатрофии лица были оценены в перспективном исследовании у 18 мужчин с последующим периодом контроля 12 месяцев. Результаты, оцененные врачами и пациентами, показали существенное раннее улучшение ($P < 0,01$ от исходного), которое оставалось выраженным до 12 месяцев ($P < 0,05$), что демонстрирует высокую степень удовлетворенности пациентов [7]. Другое наблюдение использования гиалуроновой кислоты у 5 пациентов с ВИЧ-ассоциированной липоатрофией лица также продемонстрировало хороший косметический результат и высокую степень удовлетворенности пациентов [9].

Рак молочной железы - наиболее распространенное злокачественное новообразование у женщин и представляет большую проблему для современного здравоохранения. Данные анкетных опросов самооценки пациенток предоставляют ценную информацию о побочных эффектах, которые пациентки могут рассматривать как негативное влияние на качество их жизни и все же не всегда признаются работниками здравоохранения. В одном из перспективных мультицентрических рандомизированных клинических исследований изучалась оценка влияния косметического ухода на QOL 27 больных раком молочной железы во время химиотерапии и радиотерапии [27]. Все пациентки должны были заполнить утвержденный анкетный опросник качества жизни, чтобы сравнить QOL двух групп (косметической и контрольной) трижды в течение адъювантной косметической терапии. Результаты показали статистически значимые различия между косметической группой и контрольной группой в двух областях QOL: настроение и собственное восприятие болезни. Это исследование подчеркивает интерес к косметическому лечению у больных раком молочной железы. Однако, для подтверждения этих результатов необходимы более широкомасштабные исследования.

Инструменты оценки влияния дерматокосметической патологии и косметических недостатков на качество жизни

У любых визуально значимых дерматозов есть последствия относительно качества жизни, и дерматологам это хорошо известно. Это особенно верно для акне и работы по изучению влияния акне на качество жизни пациентов проводятся достаточно давно. В одном из последних исследований с использованием оценочной шкалы CADI авторы оценивали влияние акне на качество жизни девочек в возрастном диапазоне 13-23 года [19]. Особенность данного исследования состояла в том, что тяжесть акне оценивалась непосредственно самими пациентками. В рамках структуры этого исследования были опрошены 1003 девочки, которые затем были распределены в две группы: первая группа была составлена из девушек 13 - 16 лет, вторая - 17 - 23 лет. Никаких различий в параметрах качества жизни в первой группе и второй группе не наблюдалось (CADI 5,57 (63,38) и 5,26 (63,30) соответственно). Более выраженные различия в качестве жизни выявлены, когда тяжесть акне оценивали сами пациентки: для девушек оценивающих свои угри как незначительные, средние или тяжелые показатели шкалы CADI составляли соответственно 4,03 (62,67), 5,96 (63,25), и 9,58 (63,12; $P < 0,001$). Изменения, соответствующие тяжелым акне обнаружены как в младшей, так и в старшей группе. Качество жизни у субъектов с жирной кожей страдало в большей степени, чем с сухой (6,12 vs 5,10; $P < 0,01$). В публикации также отмечается, что степень тяжести, оцененная дерматологами не коррелировала с качеством жизни; однако, качество жизни коррелировало со степенью тяжести самооцененной непосредственно субъектом. Это демонстрирует, что дерматологи недооценивают влияние угрей на их пациентов. Тест CADI должен систематически предлагаться во время первой консультации.

В то время как специальные шкалы оценки качества жизни косметологических пациентов уже используются в доказатель-

ной косметологии, другие находятся еще в стадии разработки и апробации. В настоящее время нет опубликованных исследований о влиянии целлюлита на качество жизни пациенток. Результаты разработки и апробации нового инструмента оценки качества жизни у пациенток с целлюлитом были опубликованы в 2009 году. Качественное исследование проводилось на 50 здоровых женщинах 18-45 лет с целлюлитом бедер и ягодиц различной степени. Они отвечали на открытые вопросы о влиянии целлюлита на их качество жизни [10]. Предварительный анализ ответов волонтеров показал, что факторы и ситуации, на которые влияет целлюлит следующие: (1) пациентки обычно не надевают белые или песочные колготки – они предпочитают черные (90%); (2) они не любят прогуливаться по пляжу без пляжного жакета (56%); (3) целлюлит беспокоит и ограничивает пациенток (38%); (4) женщины боятся, что муж увидит их состояние (36%) и это снижает их самооценку (20%); (5) пациентки отказываются активно проводить свободное время и это ограничивает их (18%); (6) пациентки обычно чувствуют себя плохо от того, что несмотря на правильное питание они все таки страдают целлюлитом (14%). Другие факторы также имели место, но процент респондентов был ниже. Авторы установили основные области качества жизни, на которые влияет целлюлит: манера одеваться, досуг, физическая активность, отношения с мужем, ощущения, изменения привычек. Все эти факторы были включены в новый вопросник названный CelluQoL, который может быть использован в статистически значимой группе пациенток со второй-третьей степенью целлюлита. Целлюлит действительно влияет на качество жизни пациенток и ограничивает их в ежедневной жизни и активности. Усовершенствование и валидация вопросника CelluQoL у таких пациенток позволит врачам понять влияние этого распространенного состояния на женщин, оценить его, рационально подойти к выбору терапии целлюлита.

ВЫВОДЫ

Особенность косметологической медицинской помощи состоит именно в превалировании психо-социальной проблемы над медицинской, поэтому оценка качества жизни в динамике лечения является первоочередной для пациента косметологического профиля. Именно повышение самооценки, улучшение коммуникации, психическое и социальное благополучие, удовлетворенность своей внешностью являются конечной целью косметического вмешательства. К сожалению, встречаются лишь редкие данные касательно эффекта косметических процедур на самооценку пациента, его уверенность, взаимоотношения, принятие окружающими. Изучение этого вопроса показало, что современная косметологическая практика располагает как неспецифическими, так и специфическими для различных косметических недостатков и различных косметических вмешательств оценочными инструментами. Эти методы активно разрабатываются, усовершенствуются, апробируются в клинической практике и приносят определенные результаты. Так, показано, что косметическая хирургия может иметь позитивное влияние на качество жизни пациентов. Разработка инструмента, оценивающего влияние целлюлита на качество жизни женщин, уже на стадии апробации позволяет назвать это состояние патологическим, поскольку оно негативно влияет на качество жизни пациенток и ограничивает их в ежедневной жизни и активности. Наибольшее количество работ касаются результатов пластической хирургии и косметической коррекции ВИЧ-ассоциированной липоатрофии лица. На наш взгляд, это связано с тем, что данные манипуляции всецело попадают под категорию медицинской косметической помощи, осуществляемой профессионалами с медицинским образованием исключительно в клиниках, что подтверждается серьезной доказательной базой. Лишь единичные исследования фокусируются на нехирургических косметических процедурах и косметическом уходе. Эти методы

коррекции эстетических недостатков рассеяны между медиками и эстетистами, а последние не имеют достаточной подготовки для проведения подобных наблюдений. Необходимо больше исследований для оценки влияния различных косметических процедур на чувство собственного достоинства, уве-

ренность, отношения, признание в обществе. Будущие исследования должны также сосредоточиться на развитии и стандартизации практических, действенных и надежных инструментов оценки результатов качества жизни у пациентов в медицинской косметологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alsarraf R. Measuring cosmetic facial plastic surgery outcomes: a pilot study // Arch. Facial. Plast. Surg.. – 2001. – Jul-Sep;3(3). – P.198-201
2. American Society for Aesthetic Plastic Surgery, Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics for 1997 to 2007 // <http://www.surgery.org>
3. Balkrishnan R. Correlates of health-related quality of life in women with severe facial blemishes // Int. J. Dermatol. – 2006. – V.45. – P. 111-115
4. Boehncke W.H. Decorative cosmetics improve the quality of life in patients with disfiguring skin diseases // Eur. J. Dermatol. – 2002. – N 12. – P. 577-580
5. Bowling A. Measuring disease. A review of quality of life measurement scales / Milton Keynes: Open University. – 1995.
6. Collins E. Psychosocial impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection / E Collins, C. Wagner, S. Walmsley // AIDS Read. – 2000. – N10. – P. 546-551.
7. Denton A.B. Injectable hyaluronic acid for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy/ A.B. Denton, Y. Tsaparas // Otolaryngol. Head . Neck. Surg.. – 2007. – V.136. – P. 563-567
8. Finlay A.Y. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – A simple practical measure for routine clinical use / A.Y. Finlay, G.K. Khan // Clinical and Experimental Derm. – 1994. – V. 19. – P. 210-16
9. Gooderham M. Use of hyaluronic acid for soft tissue augmentation of HIV-associated facial lipodystrophy / M. Gooderham, N. Solish // Dermatol. Surg. – 2005. . – V. 31. – P. 104-108.
10. Hexsel D. Preliminary results of the elaboration of a new instrument to evaluate quality of life in patients with cellulite: CELLUQOL // J. Am. Acad. Dermatol. – 2009. – March - P.1192
11. Keni S.P. Sculptra (injectable poly-L-lactic acid), Facial Plast / S.P. Keni, D.M. Sidle // Surg.Clin. North. Am. – 2007. – V.15. – P. 91-97
12. Kosowski T.R. A systematic review of patient-reported outcome measures after facial cosmetic surgery and/or nonsurgical facial rejuvenation // Plast. Reconstr. Surg. – 2009. – Jun. – N123(6). – P.1819-27.
13. Litner J.A.. Impact of cosmetic facial surgery on satisfaction with appearance and quality of life / J.A. Litner , B.W. Rotenberg , M. Dennis, P.A. Adamson // Arch. Facial. Plast. Surg. – 2008. – Mar-Apr, V.10, N2. – P. 79-83.
14. Loutfy M.R. Immediate versus delayed polyalkylimide gel injections to correct facial lipoatrophy in HIV-positive patients / AIDS. – 2007. – V.21. – P. 1147-1155.
15. Meningaud J.P. Depression, anxiety and quality of life: outcome 9 months after facial cosmetic surgery // J. Craniomaxillofac. Surg.. – 2003. – V. 31. – P. 6-50
16. Misery L. Cross-cultural adaptation and validation of the Melasma Quality of Life scale in French language / L. Misery, Ch.Taieb, S. Boussetta // J. Am. Acad. Dermatol. – 2009. – march. – P. 3206.
17. Moyle G.J. Long-term safety and efficacy of poly-L-lactic acid in the treatment of HIV-related facial lipoatrophy / G.J. Moyle, S. Brown, L. Lysakova, S.E. Barton // HIV Med. – 2006. – N 7. – P.181-185

18. Papadopoulos N.A. Quality of life following aesthetic plastic surgery: a prospective study // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. – 2007. – N1 – P.1016.
19. Poli F. Acne and quality of life: The pertinence of the CADI score / F. Poli, Ch.Taieb // J. Am. Acad. Dermatol. –2009. – march – P.736
20. Power R. A qualitative study of the psychosocial implications of lipodystrophy syndrome on HIV positive individuals // Sex. Transm. Infect. – 2003. – V. 79. –P. 137-141.
21. Rankin M. Quality-of-life outcomes after cosmetic surgery // Plast. Reconstr. Surg. – 1998. –V.102. – P. 2139-2145.
22. Sarwer D.B. Body image dissatisfaction and body dysmorphic disorder in 100 cosmetic surgery patients // Plast. Reconstr. Surg.. – 1998. – V.101. – P.1644-1649.
23. Shakespeare V. Measuring patient-based outcomes in a plastic surgery service: breast reduction surgical patients / V. Shakespeare, R.P. Cole // Br. J. Plast. Surg.. –1997. –V. 50. – P. 242-248
24. Silvers S.L. Prospective, open-label, 18-month trial of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation in patients with human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy: one-year durability // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – V. 118. – P.34-45.
25. Sommer B. Satisfaction of patients after treatment with botulinum toxin for dynamic facial lines // Dermatol/ Surg. –2003. – V. 29. – P. 456-460.
26. Sterling J.B. Poly-L-lactic acid as a facial filler / J.B. Sterling, C.W. Hanke // Skin Therapy Lett. –2005. –N10. – P. 9-11.
27. Titeca G. Impact of cosmetic care on quality of life in breast cancer patients during chemotherapy and radiotherapy: an initial randomized controlled study // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 2007. – Jul. – V.21, N 6. – P. 771-776.
28. Valantin M.A. Polylactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipodystrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA // AIDS. – 2003. – V.17. – P. 2471-2477
29. World Health Organization, Constitution of the World Health Organization / In Basic Documents. 45th ed. – 2006. – P. 1-20

**СУЧАСНІ МЕТОДИ
ОЦІНЮВАННЯ ЯКОСТІ
ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ
В МЕДИЧНІЙ
КОСМЕТОЛОГІЇ**

**А.М. Біловол,
С.Г. Ткаченко,
А.А. Берегова,
Н.Л. Колганова,
Є.В. Коляда**

Резюме. Стаття є оглядом сучасної науково-медичної літератури з питань вивчення та практичного використання інструментів оцінки якості життя пацієнтів в медичній косметологічній практиці.

Ключові слова: якість життя, медична косметологія, пластична хірургія.

**MODERN METHODS
OF MARKING
QUALITY OF LIFE
IN MEDICAL
COSMETOLOGY**

**A.M. Bilovol,
S.G. Tkachenko,
A.A. Bereгова,
N.L. Kolganova,
Y.V. Kolyada**

Resume. This article is a review of modern science medical literature of studying and practical using instruments for marking quality of life of patients in medical cosmetology practice.

Key words: quality of life, medical cosmetology, plastic surgery.

ВОЗМОЖНОСТИ ТАКРОЛИМУСА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Л.А.Болотная

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. В статье представлены результаты анализа рандомизированных клинических испытаний, оригинальных статей, посвященных оценке эффективности и безопасности применения топического ингибитора кальциневрина такролимуса у больных хроническими воспалительными дерматозами.

Ключевые слова: хронические воспалительные дерматозы, лечение, топические ингибиторы кальциневрина, такролимус.

Проблема рациональной терапии хронических воспалительных дерматозов (атопический дерматит, псориаз, экзема) является актуальной в современной дерматологии и обусловлена продолжающимся ростом заболеваемости как среди взрослых, так и среди детей, хроническим рецидивирующим течением, увеличением количества больных резистентными к традиционному лечению формами заболеваний [4, 5, 20]. Несмотря на многочисленные исследования во всем мире, в терапии ряда хронических дерматозов на сегодняшний момент нет достаточно эффективных методов, приводящих к полному излечению. Частые рецидивы обуславливают потерю трудоспособности, значительные материальные затраты, вызывают психологические расстройства и снижение качества жизни пациентов.

Наиболее важным и значимым направлением всего терапевтического комплекса была и остается наружная терапия с ее уникальной возможностью непосредственного воздействия на очаг поражения. Топическая терапия является патогенетически обоснованной и абсолютно необходимой для большинства больных дерматозами. Такая

принципиальная важность топической терапии объясняется несколькими факторами. Во-первых, ведущее значение в развитии большинства воспалительных дерматозов придается иммунным механизмам, при этом иммуноопосредованные воспалительные процессы протекают в эпидермисе и дерме. Во-вторых, при дерматозах крайне важно не только купировать воспаление, но и обеспечить длительный контроль над заболеванием, достичь восстановления и поддержания целостности кожного барьера [1, 3, 4].

В настоящее время «золотым» стандартом, базовой терапией многих воспалительных дерматозов являются топические глюкокортикостероиды (ТГКС). Активное клиническое использование ТГКС при псориазе, хронической экземе, аллергическом контактном дерматите и других заболеваниях кожи объясняется их высокой противовоспалительной, противоаллергической, иммуносупрессивной активностью, а также сосудосуживающим и антипролиферативным действием. Выступая в роли мощного патогенетического воздействия, средства позволяют быстро устранить воспалительные изменения кожи, уменьшить субъективные

симптомы дерматозов. На сегодняшний день арсенал ТГКС для наружного применения чрезвычайно велик и разнообразен. Успех терапии во многом определяется правильным выбором стероида с учетом его активности, формы и метода применения в зависимости от характера, стадии течения, локализации дерматоза. Однако не следует забывать, что частое, порой неконтролируемое применение ТГКС может привести к развитию как местных (истончение кожи, стрии, телеангиэктазии, акнеiformные высыпания и т.д.), так и системных побочных явлений, особенно у детей до 2 лет в случае компромиссного кожного барьера (синдром Кушинга, развитие катаракты, замедление роста) [3, 6, 19].

Несмотря на то, что в последние годы дерматологами все чаще назначаются ТГКС последнего поколения (гидрокортизона 17-бутаират, метилпреднизолон ацепонат и др.), «гормонофобии» существуют и связаны, прежде всего, с возникновением побочных эффектов от применения фторированных топических стероидов II и III поколений. Все еще отмечаются нарушения общепринятых рекомендаций по применению ТГКС как со стороны врача, так и самого пациента: нередко больным сразу назначаются фторированные ТГКС, не соблюдается режим терапии (кратность нанесения, применение препарата в достаточном количестве, длительность терапии, использование средств лечебной косметики и др.).

Как известно, при бронхиальной астме алгоритм применения ингаляционных кортикостероидов предусматривает регулярное их использование в качестве поддерживающей терапии больным всех степеней тяжести заболевания. При воспалительных дерматозах такой подход к назначению ТГКС в той или иной степени связан прежде всего с высоким потенциальным риском развития системных и местных нежелательных реакций. Так, сегодня не вызывает сомнений тот факт, что ТГКС следует применять коротким курсом (2-4 недели у детей и до 6 недель у взрослых) только для лечения обострений, но не в целях их профилактики, хотя в ряде

опубликованных работ такой подход рассматривается. Влияние ТГКС на течение дерматозов, в частности атопического дерматита (АД), остается недоказанным. Все чаще наблюдаются случаи нечувствительности кожи к ТГКС и/или снижение терапевтического эффекта этих препаратов у пациентов с упорным, затяжным характером заболевания в силу индивидуальных особенностей организма или по причине неадекватно подобранной терапии [5, 16]. В формировании резистентного к терапии и более тяжелого рецидивирующего течения АД определенную роль играет бактериальная и грибковая колонизация. В практике дерматолога довольно часто встречаются дерматозы, локализующиеся на коже лица (хроническая красная волчанка, себорейный дерматит, хроническая экзема, аллергический контактный дерматит), особенно периорбитальной области, при которых длительное использование стероидов ограничено и чревато развитием ряда осложнений. Поэтому внедрение новых высокоэффективных и безопасных в применении топических средств, альтернативных ТГКС по скорости наступления и выраженности противовоспалительного действия, является важнейшей задачей клинической дерматологии.

Сегодня можно считать доказанным, что на течение АД способна оказать влияние новая группа нестероидных противовоспалительных средств – топические ингибиторы кальциневрина (ТИК). В настоящее время ТИК показаны для лечения АД различной степени тяжести (пимекролимус – легкой и среднетяжелой, такролимус – среднетяжелой и тяжелой) детям в возрасте старше 2 лет и взрослым [3, 6, 7, 8, 30]. ТИК эффективны при использовании короткими и длительными курсами лечения. Возможно длительное применение ТИК у больных с резистентными формами АД, особенно в области лица и шеи.

Такролимус реализует механизм действия, заключающийся в ингибировании фосфатазы кальциневрина, что препятствует дефосфорилированию фактора активированных Т-клеток (NF-AT) и его транслокации в ядро

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

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

Эффективность и безопасность такролимуса доказана многими рандомизированными контролируемыми клиническими

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

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

Мази такролимуса (0,1 % и 0,03 %) в течение 12 недель терапии обусловили достоверно выраженное улучшение клинических симптомов заболевания у 351 ребенка 2-15 лет со средней и тяжелой формой АД: умеренное улучшение наблюдалось по окончании лечения у 72,6 % больных, применявших 0,03 % мазь такролимуса, у 78 % пациентов, в лечении которых использована 0,1% мазь такролимуса, по сравнению с 26,7% пациен-

тов в группе плацебо [28]. Сравнительное исследование эффективности и безопасности длительного применения такролимуса у 568 взрослых больных показало выраженный регресс симптомов АД через 6 недель терапии в 85 % случаев, через 26 и 52 недели – в 91 % случаев, при этом сохранялась высокая эффективность препарата на протяжении 2 лет наблюдения [25].

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

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

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

С момента клинического использования ТИК уже накоплен достаточный опыт о переносимости и безопасности лекарственных препаратов этой группы. До недавнего времени остро дискутировался вопрос о возможности образования лимфом в результате их применения. Независимыми американскими и европейскими экспертами, специализирующимися в области дерматологии, эпидемиологии, онкологии (посттрансплантационной и детской) не подтверждено наличия связи между применением такролимуса и повышением риска развития опухоли [10, 14]. В большей степени индукция иммуносупрессии и повышение риска возникновения опухолей кожи и лимфом, возможно, связаны с использованием системных кортикостероидов. Наибольший риск, с которым связано возникновение лимфомы, представляет тяжелая форма АД [26].

Такролимус имеет ряд противопоказаний, в числе которых гиперчувствительность к самому препарату, макролидам и вспомогательным веществам препарата, период беременности и кормления грудью, возраст до 2 лет. Из нежелательных реакций ТИК иногда отмечают усиление гиперемии, транзиторное жжение или зуд кожи в месте апплика-

ции, которые обычно проходят в течение первой недели терапии.

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

Способность такролимуса ингибировать продукцию ключевых для Т-клеточного иммунного ответа цитокинов, оказывать местное иммуносупрессивное действие обосновывает его использование в терапии гнездной алопеции. В двух исследованиях установлено возобновление роста волос на коже животных после топического применения такролимуса, пероральный способ приема препарата оказался неэффективным [31]. Топическое использование такролимуса у пациентов с гнездной алопецией требует дальнейшего изучения, так как полученные результаты неоднозначны. Применение мази такролимуса 0,01 % 2 раза в день в течение 24 недель у больных с очаговой алопецией, поражающей от 25 до 75% волосистой части головы, не выявило выраженного позитивного эффекта, при этом часть больных использовать препарат отказалась из-за мазевой формы, остальные отмечали дальнейшую потерю волос или отсутствие эффекта [32].

Лечение витилиго сегодня является нерешенной проблемой [2, 4]. Теоретическим обоснованием для использования иммуномодуляторов кортикостероидной и макролидной структуры в лечении витилиго явились данные о нарушениях как гуморального, так

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

Эффективность такролимуса 0,1% мази при красной волчанке - одном из аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, изу-

чена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании [22]. В результате лечения 30 больных с различными формами эритематоза 0,1 % мазью такролимуса два раза в день в течение 12 недель отмечено значительное улучшение по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Под влиянием такролимуса быстрее (в течение 28 дней) регрессировали отек и эритема, в отличие от гиперкератоза. Кроме этого, значительное улучшение отмечено у пациентов с опухолеподобной формой красной волчанки. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано.

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

тем, что молекула такролимуса более крупная и не способна глубоко проникать в псориатические бляшки с выраженной инфильтрацией и шелушением, однако при длительной иммуносупрессивной терапии предпочтение следует отдавать менее агрессивным препаратам (ТИК или кальципотриол – аналог наиболее активного метаболита витамина D_3).

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Т.А. Современная стратегия наружной терапии воспалительных дерматозов / Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина, В.А. Филиппова // Consilium Medicum. – 2009. – № 3. – С. 41-46.
2. Диль К. Витилиго: современное состояние проблемы. Новые этиологически обоснованные подходы к терапии / К. Диль, Е.В. Коляденко, А.В. Кравченко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2005. – № 3. – С. 25-32.
3. Кубанова А.А. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита / А.А. Кубанова, Д.В. Прошутинская, Л.В. Текучева // Вестн. дерматол. и венерол. – 2010. – № 1. – С. 20-26.
4. Мавров И.И. Основы диагностики лечения в дерматологии и венерологии / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина – Х.: Факт, 2007. – 792 с.
5. Мачарадзе Д.Ш. Локальная противовоспалительная терапия при атопическом дерматите: современный подход / Д.Ш. Мачарадзе // Леч. врач. – 2008. – № 5. – С. 38-43.
6. Мельниченко А.Б. Новое в наружной терапии атопического дерматита / А.Б. Мельниченко, Н.Г. Кочергин, У.Г. Билалова // Практич. мед. – 2011. – № 2. – С. 23-26.
7. Очеленко С.А. Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина (такролимуса) при атопическом дерматите и других заболеваниях кожи / Л.А. Очеленко, К.Н. Монахов // Рос. аллергол. журн. – 2011. – № 2. – С. 89-95.
8. Akdis C. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report / C. Akdis, M. Akdis, T. Bieber // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2006. – Vol.118, № 7. – P. 152–169.

9. Antiga E. Effects of tacrolimus ointment on Toll-like receptors in atopic dermatitis / E. Antiga, W. Volpi, D. Torchia // Clin. Exp. Dermatol. – 2011. – Vol. 36, № 4. – P. 235-241.
10. Bieber T. Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors / T. Bieber, M. Cork, C. Ellis // Dermatology. – 2005. – Vol. 211, № 9. – P. 77-78.
11. Braza T.J. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrhoeic dermatitis: an open-label pilot study / T.J. Braza, J.D. DiCarlo, S.L. Soon, C.O. McCall // Br. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 148, № 10. – P. 519-523.
12. Choi C.W. Topical immunomodulators are effective for treatment of vitiligo / C.W. Choi, S.E. Chang, H. Bak // J. Dermatol. – 2008. – Vol. 35, № 6. – P. 503-507.
13. Fai D. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: review of 110 patients / D. Fai, N. Cassano, G.A. Vena // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2008. – Vol. 21, № 7. – P. 916-920.
14. Fonacier L. Report of the topical calcineurin inhibitor task force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / L. Fonacier, J. Spergel, N. Ernest // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115, № 6. – P. 1249-1253.
15. Fowler J. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1% / J. Fowler, A. Johnson // Cutis. – 2007. – Vol. 79, № 1. – P. 65-72.
16. Fukushima H. The role of immune response to Staphylococcus aureus superantigens and disease severity in relation to the sensitivity to tacrolimus in atopic dermatitis / H. Fukushima, T. Hirano, N. Shibayama // Int. Arch. Allergy. Immunol. – 2006. – Vol. 141, № 6. – P. 281-289.
17. Hanifin J. M., Ling M. R., Langley R. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adults patients: Part I, efficacy / J.M. Hanifin, M.R. Ling, R. Langley // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001. – Vol. 44, № 1. – P. S28-38.
18. Hartmann A. Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in adult patients with vitiligo: results of a placebo-controlled 12-months prospective study / A. Hartmann, E.B. Bröcker, H. Hamm // Acta Derm. Venereol. – 2008. – Vol. 88, № 10. – P. 474-479.
19. Hengge U.R. Low basal serum cortisol in patients with severe atopic dermatitis: potent topical corticosteroids wrongfully accused / U.R. Hengge, I. Haeck, L. Timmer-de Mik, E. Lentjes // Br. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 156, № 12. – P. 979-985.
20. Ho N., Pope E., Weinstein M.. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo / N. Ho, E. Pope, M. Weinstein // Brit. J. Dermatol. – 2011. – Vol. 165, № 10. – P. 626-632.
21. Kempers S. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis / S. Kempers, M. Boguniewicz, E. Carter // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 51, № 12. – P. 515-525.
22. Kuhn A. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial / A. Kuhn, K. Gensch, M. Haust // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011. – Vol. 65, № 9. – P. 54-64.
23. Lebwohl M. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis / M. Lebwohl, A.K. Freeman, M.S. Chapman // Arch. Dermatol. – 2005. – Vol. 141, № 1. – P. 1152-1153.
24. Nagao K. A case of generalized pustular psoriasis: treated with topical tacrolimus / K. Nagao, A. Ishiko, T. Yokoyama // Arch. Dermatol. – 2003. – Vol. 139, № 6. – P. 1219.
25. Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomized, double-blind clinical studies conducted in Japan / H. Nakagawa // Clin. Drug. Invest. – 2006. – Vol. 26, № 2. – P. 235-246.
26. Olesen A. The risk of cancer among patients previously hospitalized for atopic dermatitis / A. Olesen, G. Engholm, H. Storm // J. Invest. Dermatol. – 2005. – Vol. 125. – P. 445-449.

27. Papp K.A. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0.1% ointment in adults / K.A. Papp, A. Papp, B. Dahmer, C.S. Clark // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011. – Vol. 150, № 6. – P. 11-17.
28. Paller A. S. A 12 week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis / A.S. Paller, L.F. Eichenfield, D.Y. Leung // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001. – Vol. 44. – S47-57.
29. Paller A. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies / A. Paller, M. Lebwohl // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – Vol. 52, № 5. – P. 810-22.
30. Paul C. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years / C. Paul, M. Cork, F. Rossi // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117, № 4. – P. 118-128.
31. Price V.H. Therapy of alopecia areata: on the cusp and in the future / V.H. Price // J. Invest. Dermatol. – 2003. – Vol. 123, № 6. – P. 207-211
32. Price V.H. Topical tacrolimus in alopecia areata / V.H. Price, A. Willey, B.K. Chen // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – Vol. 52. – P. 138-139.
33. Reitamo S., Harper J., Bos J. et al. Therapeutics 0.03% tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial // Br. J. Dermatol. – 2004. – Vol. 150, № 10. – P. 554-562.
34. Reitamo S. Long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with atopic dermatitis: results of a two-year, multicentre, non-comparative study / S. Reitamo, J.P. Ortonne // Acta Derm. Venereol. – 2007. – Vol. 87, № 1. – P. 406-412.
35. Reitamo S. Treatment with twice-weekly tacrolimus ointment in patients with moderate to severe atopic dermatitis: results from two randomized, multicentre, comparative studies / S. Reitamo S., J. Bos, E. Schopf // J. Dermatol. Treat. – 2010. – Vol. 21, № 8. – P. 34-44.
36. Simon D. Inflammatory cells numbers and cytokine expression after topical pimecrolimus treatment / D. Simon, E. Vassina, S. Yousefi // Allergy. – 2005. – Vol. 60, № 7. – P. 944-951.
37. Xu A.E. Efficacy and safety of tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of vitiligo / A.E. Xu, D.M. Zhang, X.D. Wei // Int. J. Dermatol. – 2009. – Vol. 48, № 3. – P. 86-90.

**МОЖЛИВОСТІ
ТАКРОЛІМУСУ В
ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ
ЗАПАЛЬНИХ ДЕРМАТОЗІВ**

Л.А. Болотна

Резюме. В статті представлені результати аналізу рандомізованих клінічних випробувань, оригінальних статей, присвячених оцінці ефективності і безпеки застосування топичного інгібітору кальціневрину такролімуса у хворих на хронічні запальні дерматози.

Ключові слова: хронічні запальні дерматози, лікування, топичні інгібітори кальціневрина, такролімус.

**POSSIBILITIES OF
TACROLIMUS IN THE
TREATMENT OF CHRONIC
INFLAMMATORY
DERMATOSIS**

L.A. Bolotna

Resume. The results of analysis of randomized clinical studies, original reasons devoted to estimation of efficacy and safety of the use of topical inhibitor of calcineurine in patients with chronic inflammatory dermatosis are presented in the article.

Key words: chronic inflammatory dermatosis, treatment, topical inhibitor of calcineurine, tacrolimus

ВЛИЯНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ НА РАЗВИТИЕ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ. ГЕРПЕС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

М.Э. Запольский

Одесский областной кожно-венерологический диспансер

Резюме. *Представлены данные обзора литературы и собственных наблюдений о влиянии герпесвирусов на развитие соматической и психосоматической патологии. Рассмотрен вопрос о возможной этиологической роли вируса герпеса при таких заболеваниях, как многоморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, рассеянный склероз, атеросклероз сосудов, кардиопатии, аритмии, герпесфобии (навязчивые состояния), а также влияние герпесвирусов на онкогенез.*

Ключевые слова: *герпетическая инфекция, герпес-ассоциированные и герпес-индуцированные заболевания*

Вирус герпеса при герпес-индуцированных заболеваниях (ГИЗ) не выступает в качестве основного этиологического фактора, а является лишь пусковым звеном в развитии патологического процесса. К данной группе заболеваний сегодня можно отнести полиморфную экссудативную эритему, лимфопролиферативные синдромы, атеросклероз, некоторые разновидности аритмий и артериальной гипертензии, рассеянный склероз, тромбоцитопении, ряд онкологических процессов.

Очевидно, по мере развития вирусологии и общемедицинских знаний к герпес-индуцированным процессам будут отнесены и другие нозологии. Уже сегодня синдром Стивенса-Джонсона рассматривают, как тяжелое проявление полиморфной экссудативной эритемы с возможной вирусной этиологией, имеются сообщения о герпесвирусных поражениях поджелудочной железы, печени с последующим развитием метабо-

лического синдрома и сахарного диабета, описан целый ряд психо-невротических расстройств, индуцированных герпетическим повреждением структур головного мозга и целый ряд других заболеваний.[1,5,8,9,13,14,17,19,24,26]

Герпес-ассоциированная полиморфная экссудативная эритема - заболевание, развивающееся на фоне активации герпетического процесса, проявляющееся характерными пятнисто-папулезными, буллезными высыпаниями в виде «мишени» на коже и слизистых оболочках. При сборе анамнеза и осмотре больного легко устанавливается взаимосвязь основного заболевания с обострением лабиального или генитального герпеса. Тяжелые формы полиморфной экссудативной эритемы рассматривают, как синдром Стивенса-Джонсона [1,3].

Полиморфная экссудативная эритема (ПЭЭ) представляет собой полиэтиологический синдром, протекающий как острый,

рецидивирующий дерматоз. ПЭЭ условно разделяют на идиопатическую и симптоматическую. В первом случае причину, вызвавшую заболевание установить не удастся, во втором с большой долей вероятности устанавливается причина дерматоза. Симптоматическая ПЭЭ развивается вследствие аллерго-токсического действия медикаментов, пищевых продуктов, а также на фоне инфекционных заболеваний, в том числе герпеса. [5,9,12]

Очевидно, образующиеся противогерпетические антитела и иммунные комплексы воспринимаются организмом как суперантигены, что запускает каскад иммунных реакций. Наблюдается отек дермы с периваскулярной инфильтрацией лимфоцитами, нарушается целостность капиллярной сети дермы, в результате чего содержимое буллезных элементов приобретает геморрагический характер.

Герпес-ассоциированная полиморфная экссудативная эритема в большинстве случаев имеет рецидивирующее течение, периоды обострения заболевания часто совпадают с активацией герпетического процесса. У большинства пациентов на красной кайме губ или в периоральной области видны герпетические везикулы, постгерпетические корочки, пигментации. В 30% случаев заболевание развивается под влиянием ВПГ-1, в остальных ВПГ-2 [2,12,25].

Процесс начинается остро, после непродолжительного продромального периода. Появляются головные боли, миалгии, недомогание, повышение температуры тела. Сыпь представлена симметричными мишеневидными элементами, локализующимися в области конечностей и лица (часто рядом с герпетическими высыпаниями). Пятна и папулы достигают 5-10 мм в диаметре, на второй – третий день заболевания на их поверхности появляются пузыри с серозным или геморрагическим содержимым. Вокруг центральной части буллезных элементов формируется синюшно-красная кайма, за которой ближе к краю определяется ободок гиперемии. Элементы, таким образом, на-

поминают форму мишени (erythema iris). В среднем через 7-10 дней пузыри покрываются корками, после их разрешения остаются пигментированные участки кожи. ГАПЭ протекает в виде легких и среднетяжелых формам экссудативной эритемы с относительно благоприятным исходом заболевания.

Влияние HSV 1-2 на развитие атеросклеротического процесса.

Сегодня герпесвирусную инфекцию рассматривают, как один из «пусковых факторов эндотелиального повреждения при атеросклерозе». Имеется много сообщений о роли герпеса и других вирусно-бактериальных ассоциаций в развитии метаболического синдрома с последующим атеросклеротическим поражением сосудистой стенки [5,6,7,10,16,21].

Доктор S.Nikkari и его коллеги (2007г.) применили новую ДНК-методологию для исследования образцов, взятых из абдоминальной части аорты в стерильных условиях у лиц, страдающих атеросклерозом. Было установлено, что более половины (63%) ДНК-последовательностей в атероматозных тканях имели отношение к различным бактериально-вирусным патогенам, обычным для слизистых оболочек человека. Исследователи предполагают, что в атеросклеротический процесс могут быть вовлечены различные вирусные агенты, в том числе и вирус герпеса [22].

Вирус болезни Марек – один из подвидов герпеса, вызывает у птиц развитие атеросклероза в злокачественной форме. Заболевание быстро прогрессирует, причем противогерпетические средства позволяют замедлить скорость сосудистых поражений.

Профессор Нагорная В.Н. (2007г.) сообщает, что персистирующая герпетическая инфекция в организме, обследованных ею детей, вызвала тяжелые повреждения в тканях сердца, в том числе в сосудистой стенке и проводящей системе миокарда [10].

Механизм герпес-индуцированного атеросклеротического процесса связан со способностью герпесвируса повреждать эндоте-

лий сосудов. Повышение вирусной нагрузки на сосудистую стенку при активации герпетической инфекции, несомненно, приводит к эндотелиальной дисфункции и запуску реакции ответа на повреждение. Эндотелий изменяет свой заряд, моноциты при этом продвигаются под эндотелий и превращаются в макрофаги. Макрофагальные клетки активно поглощают окисленные липопротеиды низкой плотности и постепенно превращаются в пенистые клетки, которые выделяют хемотаксические вещества, притягивающие новые моноциты [2,25]. Таким образом, формируется патологический круг, приводящий к росту атеросклеротической бляшки.

Важно также отметить, что рецидивирующая герпетическая инфекция способствует развитию эмоциональной напряженности, хронического стресса, что, в свою очередь, стимулирует выброс норадреналина и усугубляет эндотелиальную дисфункцию, характерную для начальных стадий атеросклероза.

Собственные наблюдения. Результаты наших наблюдений (2007-2011гг) показали, что у 50 больных, страдавших различными формами герпеса, в возрасте от 45 до 72 лет, частота атеросклеротических осложнений (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, облитерирующий эндартериит, возрастная деменция) была на 12,3% больше, чем у лиц контрольной группы. Так, в основной группе клинические проявления атеросклеротического поражения сосудов наблюдались у 37 из 50 (74,3%) пациентов, в контрольной группе лишь у 31 из 50 (62 %). Полученные результаты не исключают атерогенную активность герпесвирусов и указывают на необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Влияние HSV 1-2 на развитие кардиопатий и аритмий.

Исследования последних лет показали, что персистирующая внутриклеточная герпесвирусная инфекция является независимым фактором риска развития кардиопатий

и аритмий. Профессор Школьников И.М. в 90х годах прошлого века установила, что у детей с жизнеугрожающими аритмиями из интраоперационного биоптата ткани сердца в 89% случаев выделяются вирусы герпеса 1 типа и ЦМВ. На базе института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака АМН Украины также проводилось исследование по изучению инфицированности детей с аритмиями вирусом простого герпеса. Обследовано 94 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 16 лет. Из них, у 52 выявили различные нарушения сердечного ритма (основная группа), остальные 42 ребенка - без сердечной патологии (контрольная группа). Результаты исследования свидетельствовали о том, что инфицированность внутриклеточными возбудителями чаще отмечалась в основной группе. Кроме того, частота развития и степень тяжести аритмий четко ассоциировалась с герпесвирусной инфекцией. ДНК внутриклеточных возбудителей обнаруживали в 70% случаев (наиболее часто выявляли вирус герпеса 1 типа, вирус Эпштейн-Барр и их ассоциации) при такой жизнеугрожающей аритмии, как суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия[17].

Группой исследователей Института неотложной и восстановительной хирургии АМН Украины под руководством профессора Юлиша Е.И. было проведено исследование нервных волокон у 24 детей в возрасте от полутора месяцев до 2 лет, которые умерли от генерализованной герпесвирусной инфекции. Установлена четкая взаимосвязь между возрастом ребенка и прогрессивными дегенеративными изменениями нервных волокон. Гипер- и гипоимпрегнация, набухание и разволокнение нервных волокон преимущественно обнаружены у детей раннего возраста. По мере роста ребенка и прогрессирования заболевания отмечали гипоимпрегнацию нервных волокон с пролиферацией нейролемоцитов, гипер-, гипоимпрегнацию и разветвление нервных волокон в миокарде, лизис, фрагментацию и распад нервных волокон [20].

Наблюдения профессора Нагорной Н.В. (2007) позволили сделать вывод о том, что персистирующая герпетическая инфекция у детей способна вызывать тяжелое поражение миокарда и нервных волокон проводящих путей[10].

Таким образом, нейротропность вируса герпеса реализуется не только в виде ганглионевритов и радикуломиелопатий, но и в его способности поражать проводящие пути миокарда. Данная проблема требует дальнейшего изучения, однако имеющиеся данные уже позволяют говорить о ее актуальности и значимости в кардиологии и кардиохирургии.

Влияние HSV 1-2 на онкогенез.

Герпесвирусы являются кофактором многих онкологических процессов в организме человека, в том числе: рака шейки матки, рака предстательной железы, опухолей нервной системы, лимфом с высокой степенью злокачественности и др.

Особый интерес представляет повреждение клеток эпителия шейки матки (ШМ) и влагалища, обусловленное *HSV 1-2*. При этом усиливается выработка веществ, стимулирующих пролиферацию клеток (интерлейкины -1,4,7, фактора некроза опухоли-альфа), что в последствии приводит к диспластическим изменениям и *раку шейки матки*. Хотя вирусу герпеса 7 типа в ассоциации с папилломавирусами 16 и 18 типов сегодня приписывают около 60% всех онкологических процессов ШМ, не исключают и онкогенную активность *HSV 1-2* [3,8, 13].

Частота встречаемости генитального герпеса среди женщин репродуктивного возраста неуклонно растет с каждым годом. Благодаря своей способности встраиваться в клеточный геном человека, пожизненно персистировать в нейронах, вирус простого герпеса выступает стимулятором мутационных процессов, он нарушает нормальный клеточный цикл клетки и может приводить к неопластическому перерождению [4,12]. По мнению ряда авторов,

переход инфекционного процесса в «хроническую форму», является основным условием, стимулирующим злокачественную трансформацию клеток, которая возникает при заражении генетически резистентных клеток в так называемых «неразрешающих условиях». При этом наблюдается переключение клеточного обмена веществ на режим прогрессирующей автономизации за счет блокирования определенных клеточных оперонов. Онкогенные свойства *HSV 1-2* обусловлены нарушением функции регуляции клеточных генов вследствие интегративных взаимодействий между геномом вируса и клеткой хозяина. Другими словами, обмен генетической информацией между вирусом и клеткой, приводит к репликационному сбою и запуску онкопролиферативного процесса[2].

В 1995г. доктор Майкл Поликар предложил теорию «сорняка» для объяснения патогенеза возникновения рака шейки матки. Согласно этой теории, шейная ткань (эпителий) - это почва. Семенами, которые могут вызвать злокачественное перерождение клеток, являются ВПЧ. Удобрением, стимулирующим рост злокачественных клеток, становятся другие факторы риска, в том числе и *HSV 1-2*. Эта теория требует дальнейших научных подтверждений, так как патогенез возникновения рака шейки матки до конца не изучен, однако, она указывает на большое значение стимуляторов онкогенеза, одним из которых является вирус простого герпеса[24].

Большой интерес представляют исследования последних лет, связанные с влиянием герпесвирусов на развитие хронического простатита и *рака предстательной железы*. Герпесвирусный простатит на ранних стадиях сопровождается поражением простатических протоков, приводя к дистрофии и десквамации покровного эпителия. Процесс может претерпевать обратное развитие или нарастать, трансформируясь в фолликулярную форму, при которой воспаление распространяется на ткань предстательной железы. Повреждение паренхимы и стромы приводит

к увеличению железы, лейкоцитарной инфильтрации простаты с быстрым присоединением вторичной инфекции (золотистый, эпидермальный стафилококк, микоплазма, дрожжи и др.). В тяжелых случаях отмечается разрастание грануляционной, рубцовой ткани, формирование кист и абсцессов, что в последующем стимулирует онкопролиферативные изменения в тканях предстательной железы. [12,20,22].

В качестве основных этиологических факторов развития лимфом кожи многие исследователи рассматривают ретровирусы, подобные Т-лимфотропному вирусу человека 1-типа и герпесвирусы [24]. Существует и противоположное мнение о том, что вирусы семейства герпеса (*HSV 1-2*, *ВЭБ*, *ЦМВ*) нужно рассматривать не как этиологический фактор, а как хронический активирующий агент [20,26].

Предполагается, что герпесвирусные антигены (в частности *HSV 1-2* и *ВЭБ*) стимулируют мутационные процессы в лимфоцитах, что может привести к появлению мутантного клона «генотравматических» лимфоцитов с последующей их злокачественной пролиферацией и развитием лимфомы. При повреждении эпидермальных клеток вирусными агентами индуцируется фактор некроза опухоли. Он способствует запуску других цитокинов, участвующих в воспалительных и пролиферативных процессах, в частности интерлейкинов (ИЛ) –4,10,17. [13,21, 27].

В патогенезе лимфом кожи существенная роль отводится нарушениям в системе иммунного надзора. Считают, что длительная антигенная стимуляция (в том числе герпесвирусная), приводит к уменьшению числа клеток Лангерганса и снижению их функциональной полноценности. В итоге нарушается иммунный надзор, что позволяет выжить и пролиферировать злокачественному клону Т-лимфоцитов [12,23].

Собственные наблюдения. Нам пришлось наблюдать больных с базалиомами в области верхней губы (см. рис.1), опухоли

у которых формировались в местах многократных рецидивов герпетического процесса. Один из пациентов неоднократно лечился в разных клиниках по поводу рецидивирующего генитального герпеса, спустя 8 лет у него развилась эритроплазия Кейра (см. рис.2). В литературе мы не встретили подобных наблюдений. Возможно, онкологический процесс был спровоцирован не только герпесвирусом, но и использованием больными различных раздражающих средств (спиртовая йодная настойка, этиловый спирт, раствор фурацилина). Данная проблема требует дальнейшего изучения.



Рисунок 1 – Больной В., 48 л. Базалиома области верхней губы, сформировавшаяся в зоне многократных рецидивов лабиального герпеса. На крыле носа видны единичные герпетические везикулы.



Рисунок 2 – Больной К., 52г, страдает эритроплазией Кейра в течение 1 года. В анамнезе часторецидивирующая форма генитального герпеса.

Герпесфобии, навязчивые состояния и другие психоэмоциональные расстройства при герпесвирусных заболеваниях.

В последние годы в связи с распространением герпетической инфекции среди населения, широким освещением данной проблемы в средствах массовой информации, увеличилось число герпесфобий, навязчивых состояний, появились пациенты с идеей тяжелого неизлечимого заболевания и склонностью к суициду. В литературе описаны случаи членовредительства среди пациентов, страдающих рецидивирующими формами генитального герпеса [26].

Довольно часто практикующие врачи не учитывают опасности возникновения серьезных психосоматических нарушений при различных формах герпеса. Рецидивирующее течение, сексуальная дисгармония, астенизация организма на фоне хронического заболевания – все это в конечном итоге приводит к нарушению эмоционального равновесия и самооценки больного. Пациенты с устойчивой психикой способны справиться с возникающими сложностями, при этом они активно сотрудничают с лечащим врачом, выполняют необходимые рекомендации, адекватно оценивают свое состояние. Особого внимания требуют больные, проявляющие повышенную тревожность, мнительность, имеющие мысли о суициде и членовредительстве. Результаты наших наблюдений показали, что около 10% пациентов от общего числа больных рецидивирующим герпесом, имеют те либо иные психосоматические расстройства. Некоторые из них лечатся самостоятельно, вызывая различные осложнения не связанные с герпетическим процессом.

Перед началом лечения герпетической инфекции врач должен обратить внимание на характер жалоб и их соответствие реальному состоянию больного, на наличие эмоциональных расстройств у пациента в анамнезе. Большинство пациентов, столкнувшись с проблемой герпеса, нуждаются в простой поддержке, элементарном успокоении с минимальной психотропной терапией. Такие больные, как утверждает Папай Н.А.,

должны уметь «властвовать собой», контролировать свое эмоциональное состояние, избегать чрезмерного приема седативных, транквилизирующих средств. Беседа с пациентом, направленная на снижение тревоги и стимуляцию мужества в преодолении возникших проблем, в большинстве случаев дает хороший результат и превосходит по терапевтическому эффекту самые сильные психотропные средства [11].

Большинство авторов обращают внимание на важность проведения доверительных бесед с больными, страдающими рецидивирующими формами герпеса, необходимость предоставления больным возможности высказаться до конца. Слишком поспешное назначение тех или иных противогерпетических препаратов, без углубленного анализа заболевания часто расценивается пациентами как врачебная беспомощность.

Необходимо помнить, что эмоциональное напряжение, психозы, навязчивые состояния у некоторых больных провоцируют «истерический герпес» [8,11,18,21].

Особое внимание необходимо уделять больным с явлениями стойкой депрессии, нуждающимся в последовательной рациональной или суггестивной психотерапии. Правильный выбор тактики при проведении рациональной психотерапии зависит от опыта и уровня знаний врача. Важно своевременно выделять пациентов с аффективно насыщенными психосоматозами с целью дальнейшего их лечения у психиатра. При истерических расстройствах («бегство в болезнь») приемлема жесткая беседа с больным. При ипохондрических и обсессивно-фобических нарушениях более уместна доверительная переключающая беседа [8].

Собственные наблюдения. Под нашим наблюдением в течение 2005-2012гг находилось 23 пациента, страдающих рецидивирующими формами герпеса на фоне депрессивных состояний. Причем, у 6 больных (4 мужчины и 2 женщины) наблюдались крайне тягостные, аффективно насыщенные психосоматозы с идеей тяжелого неизлечимого

заболевания (пациенты расценивали свое состояние, как угрожающее жизни и не могли преодолеть нарастающие чувства тревоги и страха). Все больные данной группы были обследованы у психиатра, где в дальнейшем получили курс психофармакотерапии. После лечения у психотерапевта пациенты продолжили противогерпетическую терапию в условиях нашей клиники, причем у 5 больных частота рецидивов герпеса снизилась сразу после устранения депрессивного состояния (до проведения противовирусной терапии).

Взаимоотношения с акцентуированной группой пациентов, находившихся под нашим наблюдением, выстраивались по доверительному типу. Изначально проводились разъяснительные беседы, при этом больным не обещалось слишком много, чтобы не вызвать разочарования в случае временных неудач. При обсуждении проблем, связанных с заболеванием, мы старались избегать призывов «сохранять самообладание», а также демонстрировать тяжелых больных, смирившихся с судьбой. Преодолеть чувство безысходности, возникающее у больного с тяжелыми формами герпеса, удавалось благодаря уважительному, внимательному отношению со стороны врача. Хороший успех имела логически обоснованная разъяснительная психотерапия (ОРП). Основная цель ОРП - дать больному герпесом возможность по-новому взглянуть на сложившуюся ситуацию и свое состояние, попытаться переориентировать личность в связи с изменением эмоционального отношения к определенным фактам и дать возможность приспособиться к ним. По сути ОРП помогает больному отказаться от труднодостижимых целей и неадекватных

форм поведения и настроить себя на рациональные, логически обоснованные поступки.

При лечении больных герпесом с психоэмоциональными нарушениями необходимо обеспечить:

- раннее выделение группы больных с преобладанием депрессий и тревожных состояний и консультирование их у психолога
- выявление больных с аффективно насыщенными психосоматозами с идеей тяжелого неизлечимого заболевания, консультирование у психиатра с проведением психофармакотерапии
- построение взаимно доверительных отношений с больным (врачебная корректность, уважительность, логическая обоснованность)
- коррекция психоэмоционального фона с устранением навязчивых состояний, (переориентировка пациента).
- устранение ипохондрической фиксации больного (терапия молчания, суггестивная терапия, гипносуггестивная терапия)
- поддержание психоэмоционального равновесия, профилактика депрессивных состояний (способствует снижению частоты рецидивов герпеса).

ВЫВОДЫ

Учитывая выше изложенное, проблема герпес-ассоциированных и герпес-индуцированных заболеваний сегодня остается чрезвычайно актуальной, возникает необходимость дальнейшего изучения этиологической роли вируса герпеса в развитии соматической и психосоматической патологии человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Неотложная дерматология. – Москва: Триада-фарм, 2001 – С. 66-69.
2. Арутюнов Г.П. Стресс и атеросклероз: позиция кардиолога // Здоровье Украины. – 2007. – № 9(166). – С. 56-57.
3. Баринский И.Ф. Герпес (этиология, диагностика, лечение) / Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Греденюк В.Н. – Москва: Медицина, 1986. – С. 268.
4. Дубосарская З.М. Герпетическая инфекция у женщин: сложности в решении проблемы / Дубосарская З.М., Дубосарская Ю.А. // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2007. – №5(8). – С. 38-39.
5. Коляденко В.Г. Герпесвирусные заболевания как междисциплинарная проблема // Новости медицины и фармации. – 2007. – №5 (209). – С.11-13.
6. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция, диагностика, клиника, лечение / Под редакцией Скрипкина Ю.К. – Москва: МИА, 2004.
7. Мавров И.И. Инфекционные поражения половых путей вирусом простого герпеса / В кн.: Половые болезни. – Киев, Москва, 1994. – С. 300-303.
8. Мавров Г.И. Психосексуальные аспекты урогенитальных инфекций у женщин // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – №3(12). – С.44
9. Мальцев Д.В. Варификация и лечение герпесвирусной инфекции у женщин больных мигренью без ауры // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. – 2008. – №1(12). – С. 86-88.
10. Нагорная Н.В. Герпесвирусные заболевания как междисциплинарная проблема // Новости медицины и фармации. – 2007. – №5 (209). – С.13.
11. Папий Н.А. Кожные заболевания. Психодиагностика и психокоррекция. – Минск: «Полымя», 2003. – С.73-80.
12. Соколовский Е.В. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. – Санкт-Петербург: СОТИС, 2000. – С.111-135.
13. Самгин М.А. Простой герпес, дерматологические аспекты / Самгин М.А., Халдин А.А. – Москва: МЕДпрес-информ, 2002.
14. Хаитов Р.М. Экологическая иммунология / Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И.. – Москва: ВНИРО, 1995. – С. 219.
15. Халдин А.А. Изучение эффективности различных методов терапии больных рецидивирующим герпесом с использованием индукторов интерферона и рекомбинантного альфа-2-интерферона. – Автореф. дис на соиск.... канд. мед. наук. – Москва, 2000. – 23 с.
16. Халдин А.А. Иммунологическое обоснование дифференцированных подходов к терапии простого герпеса. Автореф. дис. на соиск. ... док. мед. наук. – Москва, 2000. – 47 с.
17. Хахалин Л.Н. Патогенетические особенности и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций / В.кн: Неизвестная эпидемия. – Смоленск, 1997. – С.32-35.
18. Цинзерлинг В.А. Простой герпес (этиология, диагностика, клинко-анатомические проявления). – Ленинград: ЛПМИ, 1998. – С.15-32.
19. Цыркунов Л.П. Кожные симптомы при психических заболеваниях / Цыркунов Л.П., Цыркунова А.Л. // Дерматология, косметология, сексопатология. – 2008. – №3-4(11). – С.172-173.
20. Шастина Г.В. Поражение кишечника при герпетической инфекции у детей. Простой герпес / Под редакцией А.В. Цинзерлинга А.В. – Ленинград: ЛПМИ, 1988. – С.35-37.
21. Элионор Е.Сан. Дерматология. Сто случаев из практики. Справочник-атлас:Пер. с англ. – Москва: Бином, 2006. – С.130-131.

22. Юлиш Е.И. Неврологическая патология, нейротропные вирусные инфекции / Юлиш Е.И., Иванова Л.А., Ярошенко С.Я. // Тезисы научно-практической конф. «Современные аспекты вирусных нейроинфекций». – Киев, 2006. – С.47-48.

23. Nickel J. C. Prostatitis: myths and realities// Urology. – 1998. – Vol 5. – P. 362-366.

24. Nikkari S. Genital herpes and its management// BMJ. – 2007. – Vol. 334. – P. 1048-1052.

25. Chen C. High seroprevalence of Borna virus infection in schizophrenic patients, family members and mental health workers / Chen C, Chiu Y, Wei F, Koong F, Liu H, Shaw C, Hwu H, Hsiao K. // South. Med.J. –1981. – V.10. – P.605-625.

27. Chaudhuri A., Kennedy P. Diagnosis and treatment of viral encephalitis// Postgrad. Med.J. – 2002. – Vol.78. – P.575-583.

28. White J. Genital herpes research // Englan. J. Med. Virology. – 1963. – V.269. – P. 455-460.

29. Jacobson M.A., Maeser H.T., Orr P.L., Damico R. Results of a cytomegalovirus (CMV) – specific CD8+/interferon-gamma+ cytokine flow cytometry assay correlate with clinical evidence of protective immunity in patients with AIDS with CMV retinitis// J Infect Dis. – 2004. – №4.

ВПЛИВ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА РОЗВИТОК СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ГЕРПЕС-ІНДУКОВАНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

М.Е. Запольський

Резюме. Особливу актуальність сьогодні мають герпесвірусні та герпес-асоційовані захворювання (багатоморфна ексудативна еритема, герпетична екзема Капоші, розсіяний склероз, демієлізуюча полінейропатія та ін.) при яких виникає небезпека розвитку фатальних аутоімунних реакцій, що призводять до смерті хворих. Залишаються неповністю вивченими прояви багатьох герпесасоційованих процесів, їх зв'язок із іншими інфекційними та соматичними захворюваннями.

Ключові слова: герпетична інфекція, герпес-асоційовані та герпес-індуковані захворювання

IMPACT OF HERPES INFECTION ON DEVELOPMENT OF SOMATIC PATHOLOGY. HERPES-INDUCED DISEASES

М.Е. Zapolskyi

Resume. Today herpesvirus and herpes-associated diseases (multiform exudative erythema, Kaposi's herpes eczema, disseminated sclerosis, demyelinating polyneuropathy, etc.) under which there is a danger of development of fatal autoimmune reactions causing death, are of great concern. Manifestations of many herpes-associated processes, their relation with other infectious and somatic diseases have not been yet fully studied.

Key words: herpes infection, herpes-induced and herpes-associated diseases

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ ТА ГЕРПЕТИЧНУ ЕКЗЕМУ

Л.Д.Калюжна, В.М. Боровиков*, С.Л.Рибалко***

**Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*

***ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН"*

Резюме. В статті аналізуються показники інтерференового статусу у хворих на герпетичну екзему та atopічний дерматит. Обстежувалися хворі на герпетичну екзему різного ступеня важкості, а також хворі на atopічний дерматит. Був застосований біологічний метод титрування інтерферонів на клітинах заражених вірусом везикулярного стоматиту. Як у хворих на герпетичну екзему середнього ступеня тяжкості, так і у хворих на atopічний дерматит відмічалось незначне підвищення титрів ІНФ. У хворих на герпетичну екзему важкого ступеня відмічався суттєвий ріст показників альфа-інтерферону.

Ключові слова: герпетична екзема, інтерференовий статус, atopічний дерматит.

ВСТУП

Атопічний дерматит (АД) – хронічне алергічне захворювання, яке розвивається у осіб з генетичною схильністю до atopії, має рецидивуючий перебіг, вікові особливості клінічних проявів та характеризується підвищенням рівня загального та специфічних IgE в крові [2, 4].

В сучасних умовах спостерігається зростання захворюваності на АД в усьому світі, що пов'язано з несприятливим впливом багатьох факторів сучасної цивілізації. Розповсюдженість патології в розвинутих країнах Європи серед дітей віком до 14 років складає 10-20% [10]. В Україні останнім часом також спостерігається поступове зростання захворюваності та поширеності серед дітей віком до 14 років.

Основу atopічного дерматиту становить хронічне алергічне запалення із спадково обумовленою IgE-залежною імунною відповіддю. Особливістю IgE є виборча здатність фіксуватися на поверхні опасистих клітин, які вивільняють біологічно активні речовини, що беруть участь у підтримці запальної реакції в тканинах. Встановлено, що у дітей з atopічною схильністю існує дисрегуляція синтезу імуноглобуліну Е. Чимала відповідальність за це покладається на генетично запрограмоване зниження продукції інтерферону-γ [5].

Інтерферони (ІФН) - це група біологічно активних білків або глікопротеїдів, синтезованих клітиною в процесі захисної реакції на чужорідний агент - антигенний або мітогенний вплив, вірусну інфекцію. В ході досліджень було виявлено, що сімейство ІФН

володіє широкою біологічною активністю. Відомі три типи ІФН: ІФН- α (лейкоцитарний), ІФН- β (фібробластний), ІФН- γ (імунний). Інтерферони здатні модулювати імунну відповідь. Так, ІФН- γ є найпотужнішим активатором макрофагів, а також нейтрофілів і цитолітичної активності природних кілерів. Він безпосередньо стимулює синтез ферментів, що викликають «дихальний вибух» в макрофагах, що приводить до лізису фагоцитованих мікроорганізмів. ІФН- γ полегшує взаємодію клітин, індукуючи імунну відповідь. Крім того, ІФН- γ інгібує синтез імуноглобуліну Е [1, 5].

Визначення інтерферонового статусу включає в себе виявлення рівня ІФН в сироватці крові пацієнта і визначення здатності лейкоцитів периферичної крові продукувати різні типи інтерферонів у відповідь на вірусну інфекцію [7]. Метою визначення інтерферонового статусу є: визначення готовності імунної системи до розвитку адекватних імунологічних реакцій, визначення рівня продукції інтерферону.

Аналіз систем імунітету і ІФН у дітей з алергічними захворюваннями, за даними багатьох авторів, виявив пригнічення інтерферогенезу у даної групи хворих [1, 5]. Розвиток atopічного дерматиту та харчової алергії на 1-му році життя корелює з дефіцитом продукції ІФН- γ моноклеарними клітинами периферичної крові. Разом з тим відзначається пригнічення продукції ІФН- α у дітей з atopічним дерматитом [7]. Подібні порушення провають зниження проти-вірусної активності, недостатність фагоцитарної системи і активності природних кілерів у даної групи дітей. Низькі показники інтерференової активності у дітей хворих на алергодерматози клінічно підтверджуються високим рівнем вірусних та бактеріальних захворювань. У той же час рецидивуючі вірусні інфекції є важливим компонентом середовища, який сприяє реалізації генетичних факторів розвитку та хронізації atopічного дерматиту. Так, багато авторів вказують на прямий зв'язок між розвитком алергічного процесу в шкірі і попередніми

рецидивуючими вірусними інфекціями [7, 8]. Разом з тим, відома роль вірусних інфекцій в загостренні шкірного синдрому у дітей, особливо раннього віку. Персистенція герпетичної інфекції є серйозною проблемою, яка ускладнює перебіг шкірного синдрому та сприяє додатковій сенсibilізації і гіперпродукції IgE. Загрозливим станом в ранньому дитячому віці може стати герпетична екзема, яка викликається однаково часто вірусами простого герпесу 1 і 2 типу, і значно ускладнює перебіг atopічного дерматиту у дітей [10].

Метою роботи було вивчення показників інтерферонового статусу, зокрема рівнів інтерферону- α в сироватці у дітей, хворих на atopічний дерматит, а також дітей з atopічним дерматитом, ускладненим герпетичною екземою.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У клінічне дослідження були залучені 30 хворих віком до 17 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні у КМКШВЛ. Обстежувані пацієнти були поділені на 2 групи: хворі на герпетичну екзему ($n=20$) і хворі на неускладнений atopічний дерматит ($n=10$). Серед хворих на герпетичну екзему у 6 пацієнтів клінічно була діагностована важка ступінь перебігу, у 14 пацієнтів – клінічно визначалася середня ступінь важкості. Матеріалом дослідження була сироватка крові хворих.

Визначення активності ІФН- α в сироватці крові хворих здійснювали за методикою пригнічення цитопатогенної дії (ЦПД) вірусу везикулярного стоматиту (ВВС). Для визначення активності ІФН- α як кислотостабільного ІФН рН в зразках сироватки попередньо доводили до 2,0, а через 48 год. відновлювали рН до 7,3. Культури клітин в пластикових планшетах обробляли відповідними розведеннями досліджуваної сироватки, які готували в середовищі RPMI-1640 з 2 % інактивованої прогріванням сироватки ембріонів корів. Дослідження проводили на культурах

перещеплюваної лінії клітин MDBK, чутливих до ІФН людини.

Через 18 годин інкубації при 37°C в термостаті з 5 % CO₂ культуральну рідину видаляли, клітини промивали одноразово розчином Хенкса і заражали ВВС з множинністю інфекції 100 ТЦД₅₀. Після адсорбції вірусу клітини промивали розчином Хенкса і додавали свіже живильне середовище без сироватки і інкубували при 37 °С в атмосфері з 5 % CO₂.

Результати визначали через 24-48 годин, коли в контролі ВВС відбувалася повна дегенерація клітин, при незміненому моношарі в культурі клітин. За активність ІФН приймали число, зворотне розведенню препарату, при якому культура клітин в 50 % лунок була повністю захищена від ЦПД індикаторного вірусу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проводився аналіз показників ІФН-α. За істотне підвищення титру ІФН приймали показник - 16 од./мл. Оскільки показники титрів ІФН корелювали із ступенем важкості перебігу герпетичної екземи, окремо аналізували показники хворих на герпетичну екзему середнього ступеня важкості і важкого ступеня. Розподіл показників ІФН в зазначених групах наведено в таблиці.

У хворих на герпетичну екзему середньої важкості в 11 випадках із 14 титри ІФН-α були низькими (менше 16 од./мл). В трьох випадках титри ІФН-α становили від 16 до 64 од./мл.

Серед хворих на герпетичну екзему з важким перебігом частіше спостерігалось істотне підвищення титру ІФН-α до рівня 64-128 од./мл (у 4 хворих), а в 2 випадках було титр ІФН-α був незначним і становив 4 – 8 од./мл.

Результати клінічного дослідження у співставленні з даними визначення титрів ІФН-α наводяться у вигляді прикладів.

Приклад №1. Хвора П., 4 роки, госпіталізована за терміновими показаннями із скаргами на висипку на шкірі верхніх кінцівок, свербіж, гарячку до 38,6 С. Хвороба загострилася 2 тижні тому, причому хвора страждає на

атопічний дерматит з 6-місячного віку. При об'єктивному дослідженні: Патологічний процес носить розповсюджений характер. Висипка локалізована в периоральній ділянці, на шкірі згинальних поверхонь ліктьових та колінних суглобів, де наявні вогнища інфільтрації, гіперемії, серозно-геморагічні кірки. На шкірі кистей, в ділянці розгинальних поверхонь променево-зап'ясткових суглобів відмічається ліхеніфікація, гіперемія, інфільтрація, на фоні яких є везикули, пустули, ерозії вкриті серозно-геморагічними кірками. Діагноз: Атопічний дерматит в стадії загострення. Герпетична екзема Капоші стан середньої тяжкості. При вірусологічному обстеженні виявлена інфікованість вірусом простого герпесу 2 типу. При дослідженні інтерферонового статусу титр ІФН-α становив 8 од./мл

Приклад №2. Хвора Н., 17 років. Діагноз: герпетична екзема Капоші важкого ступеня. Поступила у відділення з вираженим інтоксикаційним синдромом, підвищенням температури до 38,5 °С. Хвору турбував головний біль, втрата апетиту. Із анамнезу стало відомо, що пацієнтці в дитинстві виставляли діагноз атопічний діатез, а згодом і атопічний дерматит. За останній рік загострень атопічного дерматиту не спостерігалось. Епізодів герпесу як на слизових, так і на шкірі, до даного випадку хвора не пригадує. Висипка носить поширений характер, симетрично локалізуючись на шкірі згинальних поверхонь ліктьових суглобів із переходом на шкіру передпліч, також висипка розташована на шкірі тулуба, в ділянці бокових поверхонь тулуба із переходом на шкіру спини. Висипка представлена набряклими еритематозними плямами, на фоні яких розташовані множинні дрібні міхурці, пустули, серозно-геморагічні кірки. Хвора скаржиться на відчуття болісності в місцях ураження. Хворій не одразу було встановлено діагноз герпетичної екземи Капоші. Спочатку вона лікувалася під діагнозом: Розповсюджена герпетична інфекція, ускладнена піодермією. При додатковому дослідженні виявлені антигени ВПГ-1,2 типу, ЦМВ, ВЕБ. При дослідженні інтерферонового статусу титр ІФН-α становив 64 од./мл.

Показники титрів ІФН в різних групах досліджуваних хворих

Клінічна група	Кількість хворих з титром ІФН-α менше 16 од./мл	Кількість хворих з титром ІФН-α більше 16 од./мл
Хворі на герпетичну екзему середнього ступеню тяжкості	11	3
Хворі на герпетичну екзему важкого ступеню	2	4
Хворі на atopічний дерматит	9	1

Серед хворих на atopічний дерматит без герпетичних проявів в 90 % випадків титри ІФН-α були нижче за 16 од./мл.

Приклад № 3. Хворий М., 5 років. Діагноз: atopічний дерматит середньої важкості. Із анамнезу відомо, що atopічний дерматит виник у віці 3,5 місяців в процесі введення прикорму. Надалі захворювання розвивалося хвилеподібно з періодичними загостреннями. При об'єктивному обстеженні патологічний процес носить обмежений характер. Висипка локалізована в ліктьових згинах, підколінних ямках, периоральній ділянці. Висипка представлена еритематозними плямами, одиничними дрібними папульозними елементами, екскоріаціями, ліхеніфікацією в ділянках ураження. Помірно виражена сухість шкіри, наявне дрібнопластинчатє лущення. Хворого турбує помірний свербіж. При дослідженні були визначені титри ІФН-α на рівні 4 од./мл.

Приклад №4. Хворий Б., 2 роки 3 міс. Діагноз: atopічний дерматит важкого ступеня. Із анамнезу відомо, що дитина раніше вже двічі перебувала на стаціонарному лікуванні в КМКШВЛ із загостренням atopічного дерматиту. Виписувалася із полегшенням. Об'єктивно: патологічний процес носить розповсюджений характер з локалізацією на шкірі обличчя (періорбітальна та періоральна ділянки), передній поверхні шиї, ліктьових згинах, згинальній та розгинальній поверхні променево-зап'ясткових суглобів, в підколінних впадинах. Відмічаються набрякла еритема, мокнуття, папульозні елементи яскраво-червоного кольору, серозно-геморагічні

кірочки, екскоріації, тріщини на фоні вогнищ ліхеніфікації, вираженої сухості шкіри і дрібнопластинчатого лущення. Суб'єктивно непокійть виражений свербіж. При дослідженні титри ІФН-α становили 8 од./мл.

При зборі анамнезу в обох випадках (приклади №3 і 4) батьки хворих стверджували, що їх діти не хворіли на герпес в клінічно вираженій формі.

ВИСНОВКИ

Таким чином, у хворих на герпетичну екзему в багатьох випадках відзначали підвищений титр ІФН-α. Загалом відомо, що при ізольованій герпетичній інфекції титри ІФН порівняно невисокі, оскільки віруси родини герпесу являються слабкими індукторами ІФН. Однак, як було показано в наших дослідженнях [3], у багатьох хворих на герпетичну екзему з істотним підвищенням титрів ІФН визначалося інфікування декількома вірусами, що може пояснювати значне підвищення титру.

У хворих на atopічний дерматит в переважній більшості спостережень (у 9 із 10 пацієнтів) визначалися незначні титри ІФН-α. У одного хворого з високим титром ІФН-α в групі хворих на atopічний дерматит при додатковому вірусологічному дослідженні було виявлено наявність вірусу герпесу простого. Даних щодо вірусного інфікування у цих хворих в переважній більшості випадків виявлено не було, і, таким чином, atopічний дерматит у них не ускладнювався вірусною інфекцією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аллергические болезни. Диагностика и лечение: Практ. рук-во под ред. Р. Паттерсона/ Пер. с англ. – М., 2000. – 733 с.
2. Атопический дерматит / Руководство для врачей. Под ред. проф. Т.В.Проценко. – Донецк, 2003.- 148 с.
3. Боровиков В.М. Інфікованість вірусами різних груп хворих на герпетичну екзему Капоші / Боровиков В.М. , Федорченко Д.Б., Рибалко С.Л // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. – 2009. - №18, кн.3. – С.48-53.
4. Диагностика та терапія атопічного дерматиту (Стандарти діагностики та терапії)/ Укладачі: Л.Д.Калюжна, Я.Ф.Кутасевич, Е.М.Солошенко, Т.В.Проценко, В.Г.Родионов та ін. – Київ, 2002.
5. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина., 1996. – 240 с.
6. Огородова Л.М. Роль инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и микст-инфекций при атопии / Огородова Л.М., Козина О.В. // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 3. – С. 30-39.
7. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии. Пособие для врачей / Киселев О.И., Мазуров В.И., Малиновская В.В. и др. – СПб., 2002. – 25 с.
8. Просекова Е.В. Состояние иммунных и цитокиновых механизмов при аллергических заболеваниях у детей / Просекова Е.В., Деркач В.В., Сабыныч В.А. и др // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – №2. – С. 57-60.
9. Самгин М. А. Герпетическая экзема Капоши: современные представления о клинике, рациональной терапии и профилактике / М. А. Самгин, А. А. Халдин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – №1. – Прил.: С. 4-8.
10. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family and society / Carroll CL, Balkrishnan R., Feldman SR et al. // Pediatr Dermatol. – 2005. – № 22. – P. 192-199.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА
ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ИНТЕРФЕРОНОВОГО
СТАТУСА У БОЛЬНЫХ
АТОПИЧЕСКИМ
ДЕРМАТИТОМ
И ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ
ЭКЗЕМОЙ**

**Л.Д. Калюжная,
В.М. Боровиков,
С.Л. Рыбалко**

Резюме. В статье анализируются показатели интерферонового статуса у больных герпетической экземой и атопическим дерматитом. Обследовались больные герпетической экземой различной степени тяжести, а также больные атопическим дерматитом. Был применен биологический метод титрования интерферонов в клетках зараженных вирусом ветряночного стоматита. Как у больных герпетической экземой средней степени тяжести, так и у больных атопическим дерматитом отмечалось незначительное повышение титров ИФН. У больных герпетической экземой тяжелой степени отмечался существенный рост показателей альфа-интерферона.

Ключевые слова: герпетическая экзема, интерфероновый статус, атопический дерматит.

**COMPARATIVE
CHARACTERISTIC
OF THE PARAMETERS
OF INTERFERON
STATUS IN PATIENTS
WITH ATOPIC
DERMATITIS AND
HERPETIC ECZEMA**

**L.D. Kaliuzhna,
V.M. Borovykov,
S.L. Rybalko**

Resume. The article analyzes the parameters of interferon status in patients with herpetic eczema and atopic dermatitis. Patients with herpetic eczema of different severity, and patients with atopic dermatitis were examined. The method of biological titration of interferon was used on cells infected with vesicular stomatitis virus. As in patients with herpetic eczema of moderate severity, and in patients with atopic dermatitis a slight increase of IFN titers was observed. The significant increase of alpha-interferon was found in patients with herpetic eczema of severe level.

Key words: herpetic eczema, interferon status, atopic dermatitis.

СОСТОЯНИЕ ГЛИКОКАЛИКСА МЕМБРАН ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ ХЛАМИДИОЗОМ

Г.И. Мавров, А.К. Кондакова, Л.В. Иващенко

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», г. Харьков

Резюме. Изучен гликокаликс мембран лимфоцитов периферической крови 18 больных хламидиозом с помощью биохимических и морфологических методов. Контрольную группу составили 22 здоровых донора. Выявлено снижение сорбционной емкости гликокаликса (до 60%), снижение гексоз (на 28%) и гексуроновых кислот (на 17%). Электронная микроскопия показала неравномерность толщины гликокаликса или его частичное отсутствие. Состояние гликокаликса лимфоцитов является важным критерием функционирования иммунной защиты при урогенитальном хламидиозе

Ключевые слова: *Chlamydia trachomatis*, хламидиоз, лимфоциты, мембраны, гликокаликс

Инфекции, которые передаются половым путем (ИППП) – национальная проблема Украины. По данным МЗ Украины ежегодно регистрируется до 400 тысяч новых случаев. Официальная статистика отображает от 30% до 40% реального количества случаев ИППП. Это связано с увеличением скрытых форм и тем, что отдельные группы населения не получают надлежащей дерматовенерологической помощи [6; 7]. Среди наиболее актуальных ИППП – хламидийная инфекция. Проблема хламидиозов обусловлена персистентным течением, бесплодием, поражением опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы. Заболеваемость в Украине в 2011 году составляла 67,5 на 100 тыс. Хламидийные инфекции характеризуются тем, что, с одной стороны, *Chlamydia trachomatis* является внутриклеточной бактерией, способной вызвать иммунопатологические нарушения, а с другой – инфекция протекает на фоне снижения иммунологической реактивности. Для того, чтобы разработать эффективные методы лечения и профилактики урогенитального хламидиоза необходимо ответить на вопрос, почему эта инфекция у разных людей протекает по-разному – от длительного бессимптомного

течения до выраженных восходящих воспалительных процессов в половых органах [10].

При заражении хламидиозом ключевой клеткой, которая вступает в борьбу с возбудителем, является лимфоцит. Т- и В-лимфоциты, включая специфический иммунный ответ. Механизм взаимодействия возбудителей хламидиоза с клетками хозяина и характер последовательных защитно-приспособительных реакций организма на инфекцию в виде иммунного ответа и воспаления невозможно понять без детального знания состояния плазматических мембран лимфоцита. Мембрана лимфоцита представляет собой композитную структуру, основу которой составляет липидный бислой с асимметрично встроенными белками. На поверхности раздела водной и липидной фаз, а также внутри липидной фазы «плавают» многочисленные ферменты, многие субстраты биохимических реакций, белковые клеточные рецепторы, гликолипиды и гликолипопротеиды. При этом наиболее важную роль играют углеводные компоненты мембран клеток, поскольку они обеспечивают разнообразие молекулярного состава плазматических мембран и формируют их поверхностный заряд [15].

Одной из важнейших структурных составляющих мембраны является ее гликокаликс, образуемый отрицательно заряженными сиаловыми кислотами трансмембранных белков и который формирует поверхностный мембранный заряд. Лимфоциты человека несут на внешней поверхности плазматической мембраны тонкий (около 5-10 нм) пласт гликокаликса, который состоит из гликопротеинов, гликолипидов и гликозаминогликанов. Этот пласт, неравномерный по толщине и структуре, обладает высокой лабильностью, и его компоненты способны десорбироваться даже при мягких воздействиях. Существует ряд данных, которые указывают на то, что большую информационную роль играют сульфатированные гликозаминогликаны. Сиаловые кислоты являются составной частью гликопротеинов и гликолипидов клеток и входят в состав гликокаликса. Доказана роль сиаловых кислот в строительстве специфических рецепторов для лимфоцитов. Лимфоциты, через свои сиаловые остатки в плазматической мембране принимают участие в формировании воспалительных клеток [11]. В ряде работ с помощью биохимических методов выявлены нарушения поверхности клеток лимфоидного ряда при некоторых заболеваниях [9, 11, 12, 13]. В литературе очень мало данных о морфологических исследованиях гликокаликса лимфоцитов и отсутствует информация о его ультраструктуре у больных хламидиозом. Поэтому целью данного исследования было изучить состояние гликокаликса мембраны лимфоцитов больных хламидиозом с помощью биохимических и морфологических методов с целью последующей коррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 18 больных урогенитальным хламидиозом в возрасте от 19 до 48 лет (в среднем $32,4 \pm 3,1$ года). Мужчин было 11 (61,1 %), женщин – 7 (38,9 %). Давность заболевания колебалась от 3 месяцев до 11 лет. Все больные имели субъективные сим-

птомы и объективные признаки хламидиоза. Контрольную группу составляли 22 здоровых донора (12 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 22 до 45 лет. Как модель для изучения поверхностных характеристик клетки при хламидиозе были выбраны лимфоциты. Лимфоцит представляет собой удобную модель клетки для изучения мембранных явлений. Лимфоциты довольно просто и с малыми повреждениями могут быть получены в виде суспензионной культуры единичных клеток.

Лимфоциты выделяли из цельной гепаринизированной крови в градиенте плотности фикал-верографин. Полученные клетки дважды отмывали забуференным физиологическим раствором (рН 7,2-7,4). Жизнеспособность клеток в тесте с трипановым синим представляла не менее чем 98 %.

Сорбционную емкость гликокаликса лимфоцитов для альцианового синего (АС) определяли с помощью метода прижизненного количественного окрашивания лимфоцитов [1]. Определение уровня сиаловых кислот в лимфоцитах проводили по методу Т.И. Негрич [11], содержание гексоз – методом [2]. Для количественного определения гексуровых кислот использовали карбазоловый и орциновый методы, для оценки качественного состава гликозаминогликанов (ГАГ) вычислили карбазол-орциновый коэффициент (К/О) [14, 16].

Электронную микроскопию гликокаликса проводили по общепринятой методике с дополнительным контрастированием рутением красным, специфически связывающимся с сиаловыми кислотами мембран [3]. Ультратонкие срезы, полученные на ультрамикротоме УМТП-7, собирали на палладированные сеточки и контрастировали насыщенным уранилацетатом и цитратом свинца. Затем исследовали с помощью электронного микроскопа ПЭМ-125К при ускоряющем напряжении 75 кВ, снабженного системой съема и анализа изображения САИ - 01А (АО "Selmi", г. Сумы) с использованием высокочувствительной CCD камеры DX-2 и пакета программ для обработки изображения фирмы «КАРРА», Германия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении сорбционной емкости гликокаликса к АС выяснилось, что у больных урогенитальным хламидиозом наблюдается

снижение сродства к красителю до 60%, что может свидетельствовать о нарушении состояния примембранных слоев иммунокомпетентных клеток при этой урогенитальной инфекции (табл.1).

Таблица 1

Состояние внешних примембранных слоев лимфоцитов периферической крови у больных урогенитальным хламидиозом ($M \pm m$)

Обследованные группы	Сорбционная емкость ($\times 10^{-10}$ г/л)	Уровень сиаловых кислот (мкмоль/г белка)
Практически здоровые доноры (n = 22)	5,9 $\pm$ 0,4	74,0 $\pm$ 15,8
Больные урогенитальным хламидиозом (n = 18)	4,4 $\pm$ 0,6*	82,2 $\pm$ 8,4

Примечание: * $p < 0,05$

Сродство плазматических мембран к АС дает возможность оценить гликокаликс в целом. Поэтому для более детального изучения состояния поверхностных слоев мембран лимфоцитов периферической крови при хламидиозе определили в них уровень сиаловых кислот. Показано, что у больных урогенитальным хламидиозом уровень сиаловых кислот в лимфоцитах достоверно не отличается от контрольных значений (табл. 1), что указывает на относительную сохранность структурной организации плазматических мембран клеток крови, по крайней мере у части больных, и может свидетельствовать об изменении доступности лимфоцитарных рецепторов - гликопротеинов. Предполагается, что снижение способности лимфоцитов к сорбции красителя - следствие накопление в их плазматической мембране свободнорадикальных химических групп, которые экранируют альциан-позитивные участки гликокаликса. Это может быть обусловлено

патологическим состоянием самой клетки (лимфоцита).

Полученные данные о нарушении сорбционных свойств гликокаликса лимфоцитов у больных урогенитальным хламидиозом обусловили проведение исследований по определению уровня отдельных углеводных макромолекул. Нами было показано, что у больных в лимфоцитах происходит достоверное снижение содержания гексоз (на 28%) и гексуроновых кислот (на 17%) по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 2).

В контрольной группе коэффициент К/О был меньше единицы, что свидетельствует о том, что в норме преобладают ГАГ, которые содержат уроновые кислоты. При хламидиозе коэффициент К/О достоверно возростал, что говорит о преимуществе в лимфоцитах больных ГАГ, которые содержат в основном глюкуроновые кислоты (табл. 2).

**Уровень гликозоамингликанов в лимфоцитах периферической крови
больных урогенитальным хламидиозом ($M \pm m$)**

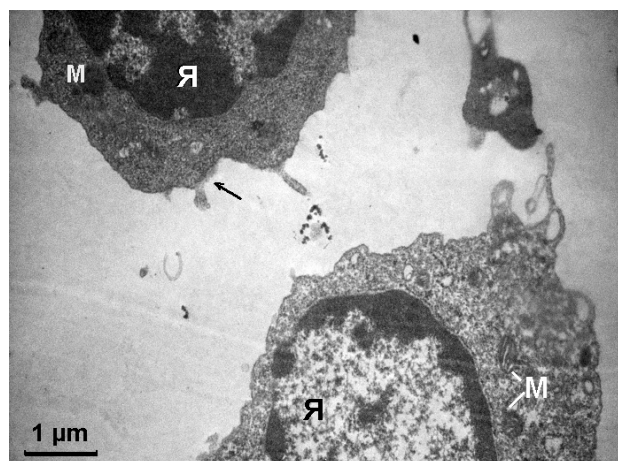
Обследованные группы	Содержание гексоз, мкмоль/мг белка	Содержание гексуроновых кислот, мкмоль/мг белка	К/О
Практически здоровые доноры (n = 22)	13,5±1,3	5,4±0,4	0,6±0,1
Больные урогенитальным хламидиозом (n = 18)	9,9±1,3*	4,1±0,6	0,9±0,1*

Примечание: * $p < 0,05$

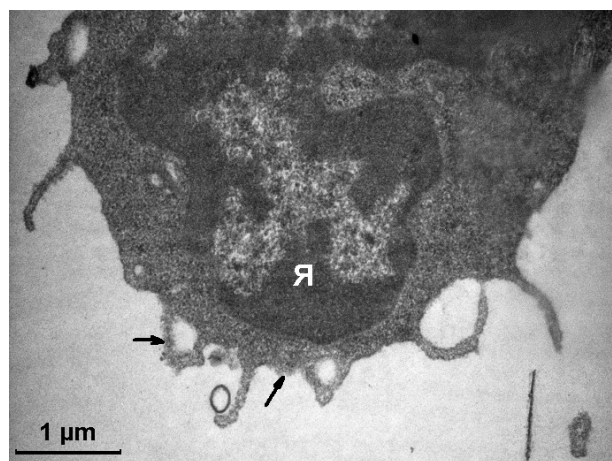
Некоторые противоречия, полученные при биохимических исследованиях мембран лимфоцитов, было решено разрешить, применив морфологический подход. Мы сосредоточились на гликокаликсе как важнейшем структурном составляющем мембраны. Известно, что он образуется отрицательно заряженными сиаловыми кислотами трансмембранных белков и формирует поверхностный мембранный заряд, от которого в значительной степени зависят рецепторные взаимодействия. Морфологических исследований гликокаликса клеток, поскольку он легко разрушается при приготовлении

препаратов, практически в доступной литературе нет. Мы исследовали его состояние в лимфоцитах больных урогенитальным хламидиозом, используя фиксатор, который содержит рутений-красный, специфически связывающийся с сиаловыми кислотами мембран [3].

Было установлено, что у здоровых лиц контрольной группы (доноров) структура гликокаликса лимфоцитов представлена сплошным примембранным слоем различной толщины. В целом гликокаликс сохранный, однородный, хотя имеются участки клетки, где он довольно истончен (рис. 1).



а



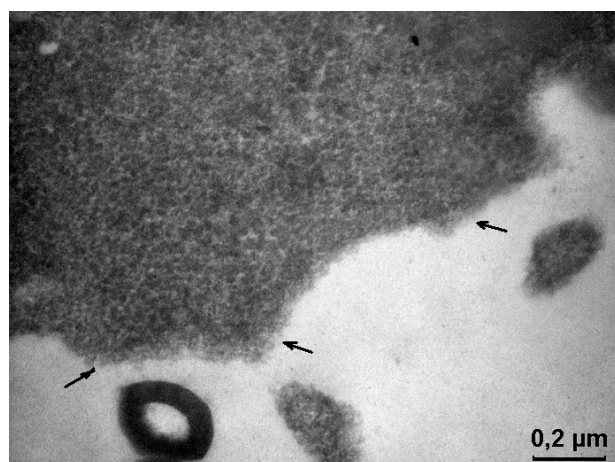
б

Рис. 1. Ультраструктура лимфоцитов крови человека (контроль).

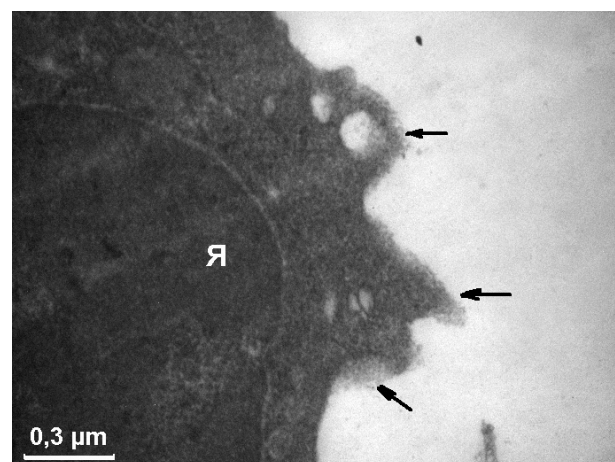
Обозначения: Я – ядро; М – митохондрии; стрелками обозначены участки гликокаликса.

У больных урогенитальным хламидиозом было выявлено два вида нарушений. В первом случае была выражена явная неравномерность толщины гликокаликса при его

относительной сохранности в целом. У поверхности лимфоцита толщина гликокаликса менялась от нескольких нанометров до десятков нанометров (рис. 2).



а

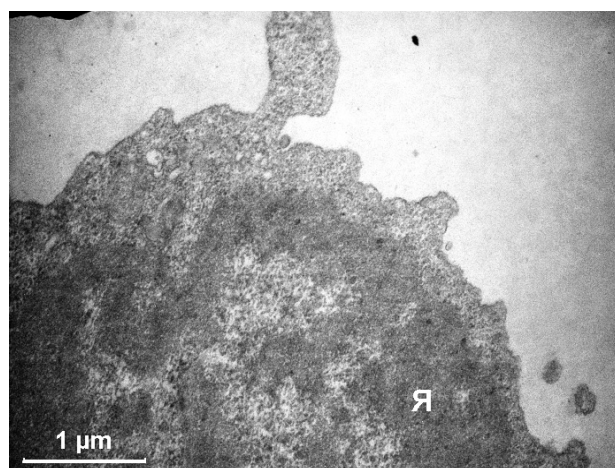


б

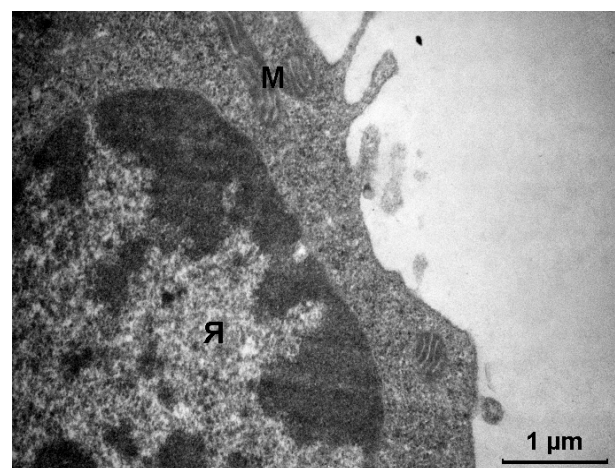
Рис. 2. Участок поверхности лимфоцита больного хламидиозом: (а) – с непрерывным равномерным слоем гликокаликса (Гк); (б) – неравномерное распределение Гк по поверхности лимфоцита (стрелки) от нескольких до десятков нанометров.

Во втором случае при патологии поверхность лимфоцитов содержала либо неболь-

шие фрагменты гликокаликса, либо была лишена его вовсе (рис. 3).



а



б

Рис. 3. Фрагменты лимфоцитов крови больного хламидиозом. Отсутствие гликокаликса на поверхности лимфоцита (а) и его сохранность в виде небольших фрагментов (б).

В предыдущих исследованиях, проведенных в нашем институте, было показано, что при урогенитальном хламидиозе создаются условия для возникновения патологического свободнорадикального окисления: активный кислород генерируется в большом количе-

стве, а его инактивация уменьшается [4, 5]. Усиление процессов перекисного окисления белков и липидов в клеточных мембранах приводит к уплотнению или деструкции липидного бислоя, увеличению его вязкости, уменьшению площади белково-

липидных взаимодействий, изменению поверхностного заряда, нарушению структурно-функционального состояния мембранно-рецепторного комплекса. До тех пор, пока на клетку не действуют чрезвычайные раздражители, все компоненты гликопротеиновых и гликолипидных рецепторов функционируют согласованно. Когда же патогенные факторы вызывают перестройку и разрушение отдельных частей рецепторов или их перераспределение по поверхности плазматических мембран, то нарушается функция всей клетки. Поэтому изменения качественного и количественного содержимого ГАГ в лимфоцитах отражаются на функциональном состоянии лимфоцитов – а значит и на функционировании иммунных механизмов защиты при данной патологии.

Таким образом, в группе больных хламидиозом была выявлена неоднородность нарушений гликокаликса – одни пациенты имели относительно сохранное состояние

примембранного слоя лимфоцитов, а другие – значительные нарушения. Эти данные согласуются с неравномерностью и разбросом количественных данных при определении содержания гексоз, гексуриновых кислот, а также сорбционной емкости гликокаликса и уровня сиаловых кислот. Очевидно при варианте течения заболевания, когда иммунопатологические реакции преобладают над иммунозащитными, состояние гликокаликса лимфоцитов является одним из важных критериев. Полученные данные согласуются с иммунологическими исследованиями, проведенными ранее. Было установлено, что у больных хламидиозом выявлено повышение спонтанной и индуцированной продукции клетками крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, при этом резерв стимуляции был ниже, чем у здоровых доноров, что свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей иммунной системы [8].

ЛІТЕРАТУРА

1. Арцишевская Р.А., Миронова А.П., Самойлова К.А. Десорбция гликопротеинов с поверхности лимфоцитов периферической крови человека после облучения коротковолновыми УФ лучами // Цитология. –1984. –Т. XXVI, №2. – С.209-214.
2. Биохимическое исследование мембран /Под ред. Э. Медди: Пер. с англ. – М.: Мир, 1979. – С. 287.
3. Гайер Г. Электронная гистохимия. – М.: Мир.–1974.– 488 с.
4. Кондакова Г.К. Пероксидна оксидация ліпідів та окисна модифікації білків мембран лімфоцитів при уrogenитальному хламидиоз // Досягнення біології та медицини. – 2006. – №2 (8). – С.42-45
5. Кондакова Г.К. Стан антиоксидантного захисту та системи L-аргінін – окисд азоту у крові хворих на уrogenитальний хламидиоз / Г.К. Кондакова О.В. Єрмошенко, К.О. Калекіна, В.М. Цимбал // Український біохімічний журнал. – Т.80, №1. – 2008. – С.52-57.
6. Літус О.І. Поліетіологічні чинники і поліпатогенетичні механізми розвитку хронічного інфекційного простатиту. Комплексні методи діагностики та нові підходи до терапії захворювання / О.І. Літус, В.І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. – № 1 (8). – С. 72–86.
7. Мавров Г.И. Клинические проявления хламидийных инфекций / Г.И. Мавров, Г.П. Чиннов // Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Під ред. Г.І. Маврова. – К. : Геркон, 2005. – С. 319–381.
8. Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Иммунные нарушения при половых инфекциях множественной этиологии (Herpes simplex-2, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 3 (38). – С. 117–122.

9. Мавров И.И. Барьерно-транспортные и структурные свойства мембран эритроцитов при псориазе / И.И. Мавров, М.С. Гончаренко, А.К. Кондакова и др. // Дерматология та венерология. – 2002. – №2 (16). – С.15-19.

10. Нагорный А.Е. Патоморфоз клинических проявлений при генитальном герпесе, хламидиозе и трихомонозе // Дерматология та венерология. – 2011. – № 3 (53). – С. 34–43

11. Негрич Т.І. Визначення сіалових кислот у лімфоцитах хворих на розсіяний склероз // Лікарська справа. – 2000. – №2. – С.48-50.

12. Новицкий В.В., Лимфоциты при хроническом вирусном гепатите С: поверхностная архитектура, микровязкость мембраны и функциональная активность / В.В. Новицкий, И.О. Наследникова, Н.В., Н.В. Токарева и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – №3 (117). – С.78-82.

13. Grimley P. M. Abnormal structures in circulating lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and related diseases / P. M. Grimley, J. L. Decker, H. J. Michelitch et al // Arthritis & Rheumatism. – 2005. – V.16 (3). – P.313-323.

14. Bitter T., Muir H.M. A modified uronic acid carbazole reaction // Anal. Biochem. – 1962. – Vol.4. – P.330-334.

15. Sten-Knudsen O. **Biological membranes, theory of transport, potentials and electric impulses.** — Cambridge University, 2002. —696 p.

16. Svennerholm L. The quantitative estimation of cerebroside in nervous tissue // J. Neurochem. – 1956. – Vol. 1. – N1. – P.42-53.

СТАН ГЛІКОКАЛІКСУ МЕМБРАН ЛІМФОЦИТІВ ХВОРИХ НА ХЛАМІДІОЗ

**Г.І. Мавров,
Г.К. Кондакова,
Л.В. Іващенко**

Резюме. Вивчено глікокалікс мембран лімфоцитів периферійної крові 18 хворих на хламідіоз за допомогою біохімічних і морфологічних методів. Контрольну групу склали 22 здорових донора. Виявлено зниження сорбційної ємності глікокаліксу (до 60%), зниження гексоз (на 28%) і гексуронової кислоти (на 17%). Електронна мікроскопія показала нерівномірність товщини глікокаліксу або його часткову відсутність. Стан глікокаліксу лімфоцитів є важливим критерієм функції імунного захисту при сечостатевому хламідіозі.

Ключові слова: *Chlamydia trachomatis*, хламідіоз, лімфоцити, мембрани, глікокалікс

LYMPHOCYTE MEMBRANE GLICOKALEX STATE IN PATIENTS WITH CHLAMIDIOSIS

**G.I. Mavrov,
A.K. Kondakova,
L.V. Ivaschenko**

Resume. The membrane glicokalex of peripheral blood lymphocytes in 18 patients with chlamydiosis is studied by means of biochemical and morphological methods. The control group was compounded by 22 healthy donors. The sorption capacity decrease (up to 60 %), decrease in hexoses (on 28 %), and gexauronic acids (on 17 %) are revealed. The electronic microscopy has shown glicokalex layer non-uniformity or its particulate absence. So the state of lymphocyte glicokalex is an important criterion of a host defense functioning at genital *Chlamydia trachomatis* infection

Key words: *Chlamydia trachomatis*, chlamydiosis, lymphocyte, membrane, glicokalex

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОТОПОГРАФИЧЕСКИХ ТИПОВ РОСТА БАЗАЛЬНО- КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

И.А. Олейник¹, И.В. Куценко²,
В.И. Сафанков³, Т.В. Шатохина⁴

¹ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

²Городской клинический дермато-венерологический диспансер №1 г. Донецк,

³ООО «Медипроф – Яруд» г. Мариуполь,

⁴ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии
им. В.К. Гусака НАМН Украины» г. Донецк

Резюме. В статье представлены иммуногистохимические особенности различных гистотопографических типов роста базально-клеточного рака кожи. Установлено достоверное повышение экспрессии p53 и ki-67, что является неблагоприятным маркером агрессивности этого заболевания. Во всех морфологических формах наблюдались глубокие нарушения регуляции процессов ангиогенеза.

Ключевые слова: базально-клеточный рак кожи, пролиферативная активность, апоптоз, ангиогенез.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Изучение злокачественных опухолей кожи является актуальной междисциплинарной задачей клинической дерматологии и онкологии в связи с высоким уровнем и нарастанием первично регистрируемой заболеваемости [1, 3].

Из числа злокачественных опухолей кожи эпителиального происхождения наиболее часто встречается базально-клеточный рак кожи (БКРК), представляющий собой гетерогенную по клиническим проявлениям группу опухолей, характеризующийся разным течением, прогнозом и требующий высокодифференцированного подхода к лечению [4, 9, 15].

Несмотря на значительные успехи в изучении этиологии, особенностей клиники и морфологии БКРК остаются до конца неясными механизмы его агрессивного роста и течения. Неполная ясность аспектов патогенеза в свою очередь затрудняет разработку новых, эффективных, патогенетически обоснованных методов лечения [11]. В настоящее время современные методы терапии БКРК разрабатываются с учетом оценки различных характеристик, в частности иммуногистохимических, таких как апоптоз, пролиферативная активность и ангиогенез [12, 14].

К ключевым генам, контролирующим апоптоз, относится проапоптотический онкоген p53, количество которого в тканях уве-

личивается пропорционально росту частоты мутаций в молекулах геномных ДНК [10, 13].

Достоверным прогностическим критериям злокачественных новообразований кожи, позволяющим оценить их инвазивный потенциал, является исследование пролиферативной активности опухолевых клеток [2]. Уровень экспрессии маркера пролиферации ki-67 считают одним из наиболее показательных маркеров агрессивного роста опухоли [8].

Опухолевый ангиогенез – сложный многоуровневый процесс и его главным общепризнанным индуктором является семейство факторов роста эндотелия сосудов VEGF [5, 6, 7]. Гиперэкспрессия VEGF наблюдается как в трансформированных клетках и развивающихся опухолях, так и высокоинвазивных раковых опухолях, причем уровень его экспрессии возрастает в процессе прогрессирования опухоли [5, 6, 7].

В связи с этим перспективным представляется изучение молекулярно-биологических механизмов прогрессирования БКРК [12, 14].

Современным и наиболее точным методом диагностического исследования, дающим наиболее ценную информацию о прогнозе опухоли, являются методы иммуногистохимии (ИГХ). Особенно перспективно использование ИГХ методов в комплексе с другими клинико-морфологическими методами исследования. Изучение эпителиальных опухолей на ИГХ уровне позволяет выявить ранние признаки злокачественности процесса, оценить склонность опухоли к инвазии, обнаружить отличия в степени злокачественности различных форм БКРК [9].

Цель исследования: изучить морфологические и ИГХ особенности пролиферативной и апоптотической активности, особенности ангиогенеза при различных гистотопографических типах роста БКРК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования мы изучили резецированные участки кожи 92 пациентов с диагнозом БКРК, взятые у 39 (42,3%) мужчин

и 53 (57,7%) женщин возрастом от 27 до 81 года. Иммуногистохимическое исследование проводилось в 30 случаях БКРК с различными гистотопографическими типами роста (ГТТР), в связи с чем были выделены три группы. Первую группу составили 10 пациентов с поверхностным типом роста БКРК, во вторую группу вошли 10 больных с солидным типом роста рака кожи, к третьей группе - 10 пациентов со склеродермоподобным типом роста БКРК.

Полученный материал помещали в нейтральный забуференный 10% раствор формалина (рН 7,4) и фиксировали в течение 24 часов. После дегидратации кусочки заливали в парафин по стандартной методике. На ротационном микротоме Microm HM325 с системой переноса срезов STS (Carl Zeiss, Германия) изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 4 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Особенности ангиогенеза, пролиферативной и апоптотической активности исследовали с помощью мышиных моноклональных антител (МАТ) к p53 (клон DO-7, DAKO), МАТ к ki-67 (клон MIB-1, DAKO), МАТ к VEGF (клон VG1, DBS). Визуализацию первичных антител проводили с помощью высокочувствительной полимерной системы детекции DAKO Advance. В качестве субстрата для пероксидазы хрена использовали DAB+ (DAKO). Таким образом, ядра пролиферирующих клеток и клеток, находящихся в апоптозе, приобретали коричневый цвет, цитоплазма и клеточная мембрана эндотелиальных клеток капилляров также окрашивались в коричневый цвет. Препараты докрашивали гематоксилином Майера. Далее окрашенные срезы заключали в полусинтетическую среду Permanent Mounting Medium (DAKO).

Микроскопию препаратов и морфометрические исследования проводили на микроскопе Olympus AX70 Provis (Olympus, Япония) с помощью программы анализа изображения Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Германия) согласно рекомендациям производителя программного обеспечения при кон-

сультативной поддержке сотрудников группы патоморфологии отдела экспериментальной хирургии научного подразделения ИНВХ АМНУ им. В.К.Гусака г. Донецк.

Подсчет удельного веса сосудистого русла в различных гистотопографических типах роста БКРК производился по позитивно окрашенным эндотелиальным клеткам в 30 полях зрения в каждом случае, как процентное соотношение общей площади сосудистого русла в опухоли к общей площади исследуемого поля зрения.

Для определения пролиферативной активности клеток и количества клеток, находящихся в апоптозе, производился подсчет позитивно окрашенных ядер опухолевых клеток (коричневое окрашивание) в 30 полях зрения и рассчитывался процент положительных клеток по отношению ко всем опухолевым клеткам.

Для сравнения показателей удельного веса сосудистого русла, пролиферативной и апоптотической активности опухолевых клеток при разных ГТТР БКРК использовался критерий Манна-Уитни на уровне значимости $p < 0,05$.

Для статистической обработки полученных во время исследования результатов использовали лицензионные пакеты (кафедра медицинской биофизики и медицинской аппаратуры с курсом клинической информатики Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, закрытое акционерное общество «Донбасская региональная информационная система» – ЗАО «ДОРИС») прикладных статистических программ – STATISTICA 5.11 и Microsoft EXCEL 6.0, MedStat в соответствии с рекомендациями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Световая микроскопия различных ГТТР БКРК.

При гистологическом изучении образцов выявлялись клетки с крупными вытянутыми ядрами и относительно узкой цитоплазмой, в отдельных клетках цитоплазма почти

не определялась, в результате чего их ядра располагались компактно (рис. 1). Ядра, как правило, мономорфны, встречались крупные гиперхромные, с большим числом митозов. Соединительнотканная строма пролиферировала вместе с клетками опухоли и располагалась пучками вокруг опухолевых тяжей.

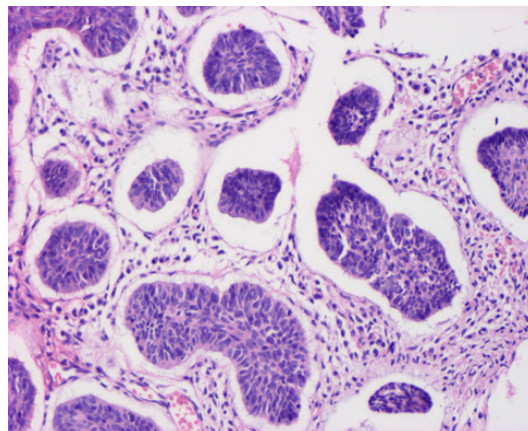


Рис. 1. Больная О., БКРК.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

При поверхностном типе БКРК выявлялись мелкие солидные очаги, связанные с базальным слоем эпидермиса. Очаги как бы «сползали» с базального слоя эпидермиса в дерму (рис. 2). Периферические клетки пролиферата имели палисадообразное строение, сам же пролиферат был образован мелкими темными клетками. Эпидермис в большинстве случаев был частично атрофичен, в дерме определялся незначительный воспалительный инфильтрат (рис. 2).

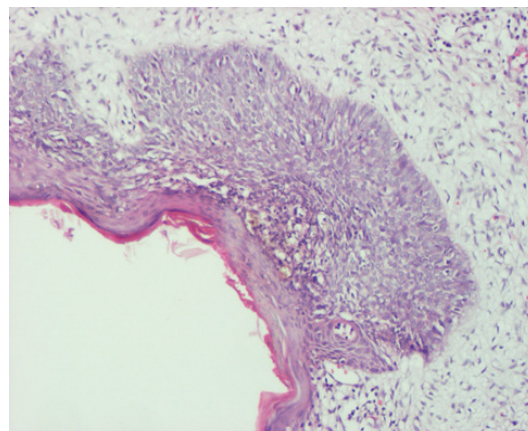


Рис. 2. Больная Н., 1 группа.
Поверхностный тип роста БКРК.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 75$.

При нодулярном типе роста в дерме определялись очаги различных размеров и формы из недифференцированных эпителиальных клеток, окруженных вытянутыми клетками в виде частокола (рис. 3).

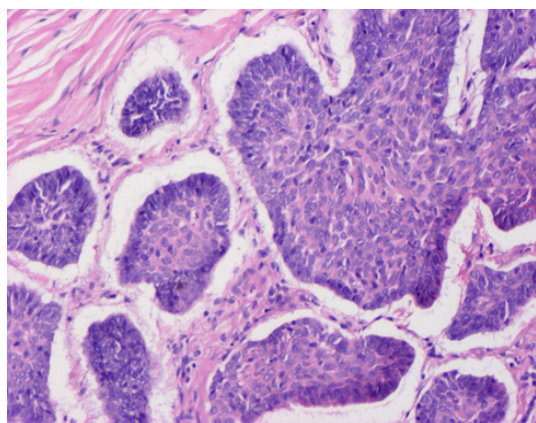


Рис. 3. Больная А., 2 группа.
Нодулярный тип роста БКРК.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

При склеродермоподобном типе роста определялось мощное разрастание стромы, нередко склерозированной и гиалинизированной. В строме наблюдались тонкие тяжи, местами комплексы, состоящие из компактно расположенных мелких гиперхромных клеток, анастомозирующих между собой (рис. 4) и проникающих глубоко в дерму.

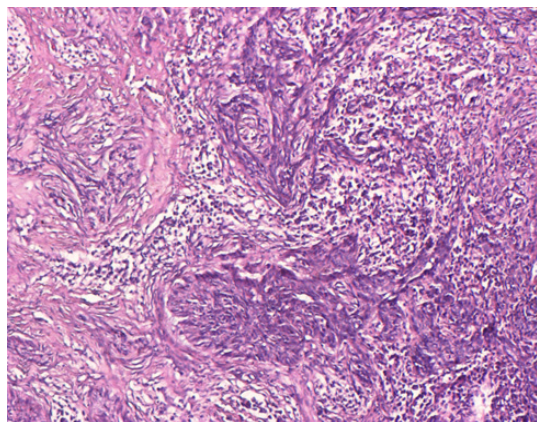


Рис. 4. Больная Е., 3 группа.
Склеродермоподобный тип роста БКРК.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$.

ИГХ и морфометрические особенности разных ГТТР БКРК.

Положительная экспрессия маркера апоптоза p53 при поверхностном типе ро-

ста БКРК отмечалась преимущественно в базальном и парабазальном слоях (рис. 5). Для нодулярного типа характеризовалась равномерным распределением позитивно окрашенных опухолевых клеток (рис. 6) ($56,4 \pm 9,1\%$ и $49,4 \pm 6,2\%$ соответственно).

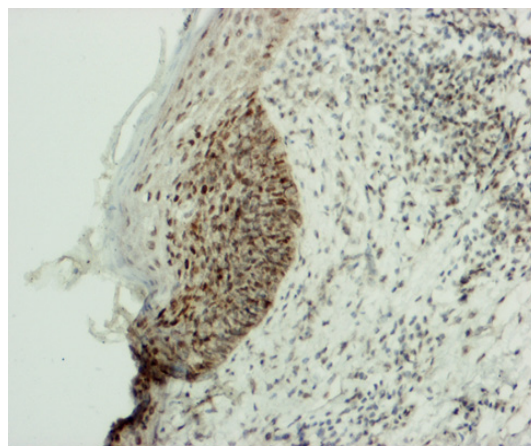


Рис. 5. Больная П., 1 группа.
Поверхностный тип роста БКРК.
ИГХ-окрашивание с МАТ к p53, $\times 90$.

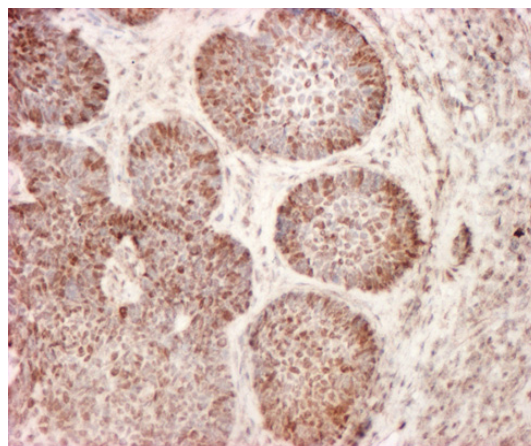


Рис. 6. Больная В., 2 группа.
Нодулярный тип роста БКРК.
ИГХ-окрашивание с МАТ к p53, $\times 100$.

В склеродермоподобном варианте БКРК количество иммунопозитивных клеток составило $69,4 \pm 4,1\%$, которые были равномерно распределены по всему образованию (рис. 7) (табл. 1). Показатель апоптотической активности оказался достоверно высоким в склеродермоподобном ГТТР БКРК ($p < 0,05$) и достоверно низким в нодулярном типе ($p < 0,05$).

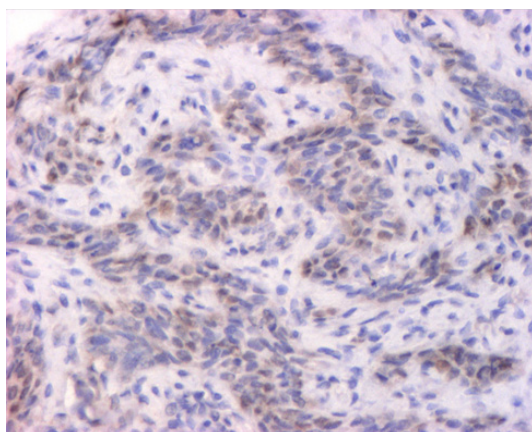


Рис. 7. Больной Р., 3 группа.
Склеродермоподобный тип роста БКРК.
ИГХ-окрашивание с МАТ к p53, x140.

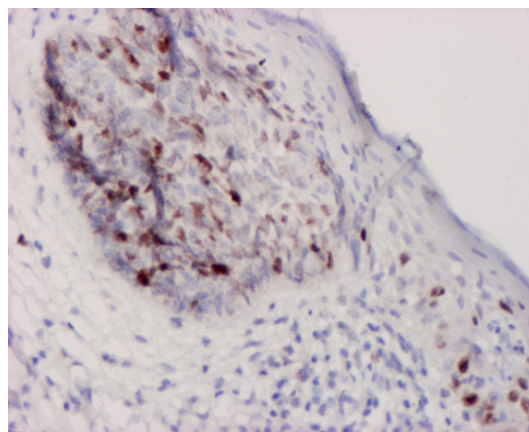


Рис. 8. Больной П., 1 группа.
Поверхностный тип роста БКРК.
ИГХ-окрашивание с МАТ к ki-67, x120.

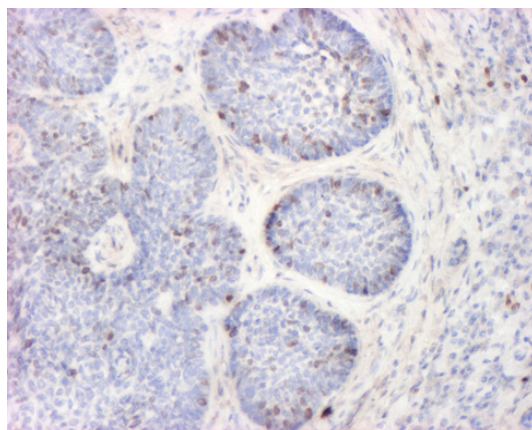


Рис. 9. Больной М., 2 группа.
Нодулярный тип роста БКРК.
ИГХ-окрашивание с МАТ к ki-67, x100.

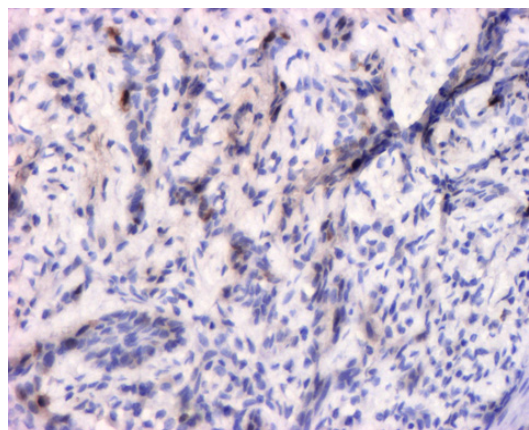


Рис. 10. Больной И., 3 группа.
Склеродермоподобный тип роста БКРК.
ИГХ-окрашивание с МАТ к ki-67, x140.

Экспрессия маркера пролиферации ki-67 при всех типах роста БКРК характеризовалась равномерным распределением позитивно окрашенных опухолевых клеток и составила при поверхностном типе роста $30,7 \pm 6,1\%$ (рис. 8), при нодулярном типе – $42,5 \pm 8,3\%$ (рис. 9) и при скле-

родермоподобном – $54,4 \pm 5,1\%$ (рис. 10) (табл. 1).

Пролиферация клеток при поверхностном ГТТР БКРК была достоверно ниже ($p < 0,05$), тогда как самая высокая пролиферативная активность была характерна для склеродермоподобного типа роста ($p < 0,05$).

Таблица 1

Морфометрические показатели апоптоза и пролиферации при разных ГТТР БКРК (M±σ, %)

Гистотопографический тип роста БКРК	p53	ki-67
Поверхностный	$56,4 \pm 9,1$	$30,7 \pm 6,1$
Нодулярный	$49,4 \pm 6,2$	$42,5 \pm 8,3$
Склеродермоподобный	$69,4 \pm 4,1$	$54,4 \pm 5,1$

Удельный вес сосудистого русла при разных типах БКРК значительно варьировал (табл. 2). Поверхностный тип характеризовался позитивной реакцией эндотелиальных клеток сосудов преимущественно в окружающих тканях и в незначительном количестве в палисадообразном периферическом слое (рис. 11), что составило 4,2%. VEGF при но-

дулярном типе экспрессировался диффузно между солидными очагами (рис. 12), удельный вес сосудистого русла составил 15,4%. При склеродермоподобном типе БКРК этот показатель достигал 10,5%, тогда как иммунорепозитивные эндотелиальные клетки определялись диффузно среди анастомозирующих между собой опухолевых тяжей (рис. 13).

Таблица 2

Удельный вес сосудистого русла БКРК при разных ГТТР по результатам морфометрии

Гистотопографический тип роста БКРК	Удельный вес VEGF (%)
Поверхностный	4,2
Нодулярный	15,4
Склеродермоподобный	10,5

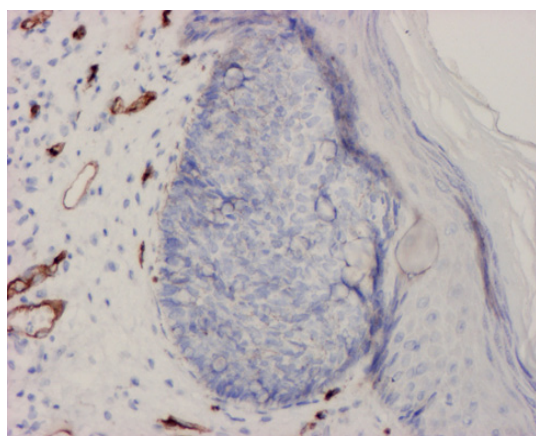


Рис. 11. Больной С., 1 группа.
Поверхностный тип роста БКРК.
ИГХ-окрашивание с МАТ к VEGF, $\times 115$.

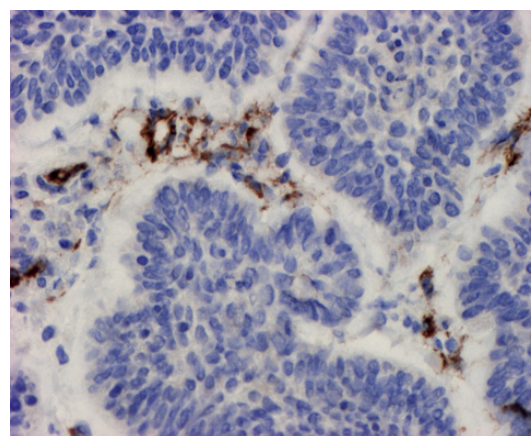


Рис. 12. Больной Д., 2 группа.
Нодулярный тип роста БКРК.
ИГХ-окрашивание с МАТ к VEGF, $\times 180$.

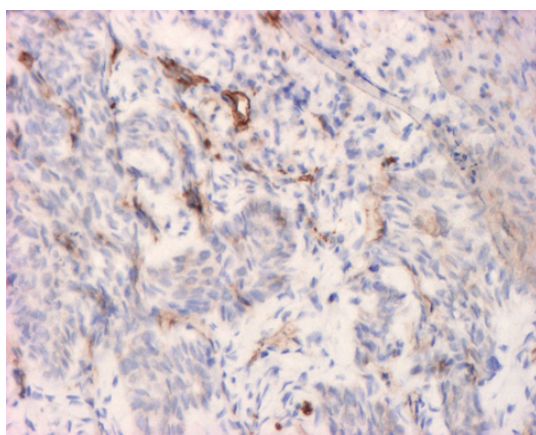


Рис. 13. Больной Т., 3 группа.
Склеродермоподобный тип роста БКРК.
ИГХ-окрашивание с МАТ к VEGF, $\times 160$.

Таким образом, минимальный показатель ангиогенеза был характерен для поверхностного типа роста БКРК ($p < 0,05$), а максимальный показатель – для нодулярного ГТТР ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Значительное, статистически достоверное повышение экспрессии p53 и ki-67 является неблагоприятным маркером агрессивности БКРК, что особенно выражено при склеродермоподобном типе роста. Во всех морфологических формах БКРК рака кожи наблюдались глубокие нарушения регуля-

ции процессов ангиогенеза, выражающиеся в высокой экспрессии маркеров, ответственных за индукцию ангиогенеза, особенно при нодулярном ГТТР. Данные ИГХ исследования могут быть использованы в прогностических целях для БКРК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Двойрин В.В. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других стран СНГ в 1994 г. / В.В. Двойрин, Е.М. Аксель, П.Н. Трапезников. – М. : ОНЦ РАМН, 1995. – Ч. 1. – 198 с.; Ч. 2. – 193 с.
2. Журавель В.Г. Некоторые оптические параметры у больных базалиомой кожи как прогностические критерии течения заболевания / В.Г. Журавель // Вестник дерматологии. – 1996. – № 6. – С. 8–10.
3. Заболеваемость раком кожи среди постоянного контингента населения / М.И. Курдина, Л.Е. Денисов, В.И. Грецова, Н.Н. Заева // Вопр. Онкологии. – 1992. – № 6. – С. 727–732.
4. Иммуногистохимические особенности базально-клеточного и метатипического рака кожи / В.А. Молочков, Е.С. Снарская, Г.А. Франк, Л.Е. Завалишина // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2005. – № 1. – С. 4–8.
5. Карамышева А.Ф. // Канцерогенез / Под ред. Д.Р. Заридзе. – М. : Медицина, 2000. – С. 298–309.
6. Луценко С.В. Перспективы противоопухолевой антиангиогенной терапии / С.В. Луценко, Н.Б. Фельдман, С.Е. Северин // Молекул. мед. – 2004. – № 4. – С. 13–23.
7. Снарская Е.С. Особенности ангиогенеза различных форм базально-клеточного рака кожи / Е.С. Снарская // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2007. – № 4. – С. 4–7.
8. Снарская Е.С. Иммунитет и особенности клеточной иммуногистохимии при базально-клеточном и плоскоклеточном раке кожи / Е.С. Снарская, В.А. Молочков // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2002. – № 5. – С. 4–9.
9. Снарская Е.С. Базалиома / Е.С. Снарская, В.А. Молочков. – М. : Медицина, 2003. – 136 с.
10. Снарская Е.С. Иммунологические аспекты патогенеза базалиом / Е.С. Снарская, С.В. Сучков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 2. – С. 4–9.
11. Хлебникова А.Н. Гистологические варианты базально-клеточного рака кожи / А.Н. Хлебникова, И.А. Казанцева // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. – 2000. – № 2. – С. 4–8.
12. Чупров И.Н. Клинико-морфологическая характеристика разных типов роста базально-клеточного рака кожи / И.Н. Чупров // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. – 2009. – Вып. 1. – С. 145–151.
13. Abnormalities of p53 protein expression in cutaneous disorders / N.S. McNutt, C. Saenz-Santamaria, M. Volkenandt et. al. // Arch. Dermatol. – 1994. – Vol. 130. – P. 225–232.
14. Ansarin H. Expression of p53 in aggressive and non-aggressive histologic variants of basal cell carcinoma / H. Ansarin, M. Daliri, R. Soltani-Arabshahi // Eur. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 16, No. 5. – P. 543–547.
15. Miller S.J. Biology of basalcell carcinoma (Part 1, 2) / S.J. Miller // J. Am. Acad. Dermatol. – 1991. – Vol. 24. – P. 1–13.

**ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ РІЗНИХ
ГІСТОТОПОГРАФІЧНИХ
ТИПІВ РОСТУ БАЗАЛЬНО-
КЛІТИННОГО РАКУ
ШКІРИ**

**І.О. Олійник,
І.В. Куценко,
В.І. Сафанков,
Т.В. Шатохіна**

Резюме. У статті представлено імуногістохімічні особливості різних гістотопографічних типів росту базально-клітинного раку шкіри. Установлено достовірне підвищення експресії p53 і ki-67, що є несприятливим маркером агресивності цього захворювання. В усіх морфологічних формах спостерігалися глибокі порушення регуляції процесів ангиогенезу.

Ключові слова: базально-клітинний рак шкіри, проліферативна активність, апоптоз, ангиогенез.

**IMMUNOHISTOCHEMICAL
FEATURES OF VARIOUS
TYPES OF GROWTH
HISTOTOPOGRAPHIC
BASAL CELL SKIN
CANCER**

**I.O. Oliynyk,
I.V. Kutsenko,
V.I. Safankov,
T.V. Shatokhina**

Resume. The article presents the immunohistochemical features of different types of growth histotopografic basal cell skin cancer. It was found significantly increased expression of p53 and ki-67, which is an unfavorable marker of aggressiveness of the disease. All morphological forms were observed profound violation of angiogenesis regulation.

Key words: basal cell skin cancer, proliferative activity, apoptosis, angiogenesis.

Новости медицины

ТРИХОМОНАДЫ ПОВЫШАЮТ РИСК РАКА ПРОСТАТЫ

Хроническая инфекция *Trichomonas vaginalis* провоцирует развитие рака предстательной железы, утверждают американские исследователи.

Ученые установили прямую связь между риском рака простаты и длительностью и степенью остроты инфекции *Trichomonas vaginalis*. Специалисты полагают, что этот возбудитель вызывает постоянное воспаление простаты. Очевидно, трихомонады влияют на клетки железы, воздействуя на протоонкоген PIM1. При определенных условиях этот ген может стать онкогеном, тогда разовьется полноценный рак.

Эксперты обеспокоены, так как у мужчин трихомоноз обычно протекает бессимптомно и выявляется случайно, в отличие от женщин. Однако болезнь хорошо поддается лечению и главное в таком случае вовремя ее обнаружить.

По материалам <http://medicinform.net/>

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕИНАЗ-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Д. В. Прохоров

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского

Меланома кожи (МК) остается по-прежнему одной из главных проблем дерматоонкологии. Так, в Украине темпы роста заболеваемости МК занимают ведущее место в общей структуре онкопатологии. Особое значение в клинике придают ранней диагностике и лечению МК, возможности предупредить развитие метастазов (М). В настоящее время существует не достаточное количество методов для раннего выявления МК и ее отдаленных метастазов. Поэтому все большее значение придают лабораторным методам, например определению изменений активности сывороточных протеиназ и их ингибиторов в процессе опухолевого роста [3,4,5].

Известно, что прорастание опухоли в окружающие ткани сопровождается локальной секрецией опухолевыми клетками протеолитических ферментов, расщепляющих белки межклеточного матрикса; тем самым создаются более благоприятные условия для инвазии. На активность протеиназ влияют не только скорость их образования, но и их инактивация специфическими ингибиторами.

Интерес к изучению протеолитических ферментов при злокачественных новообразованиях объясняется их высокой биологической активностью, участием в защитных реакциях организма, обмене соединительной ткани, процессах роста и деления клеток. Раковые опухоли продуцируют сложный набор протеолитических ферментов и факторов, регулирующих их активность [2,6].

Значительное количество исследований посвящено изучению протеолитических ферментов, особенно лизосомного происхождения, в тканях злокачественных новообразований. Большинство авторов отметили, что активность тканевых протеиназ в злокачественных опухолях человека и экспериментальных животных выше, чем в тканях, из которых эти новообразования происходят [8,9].

Изучение многих систем *in vivo*, тканевых культур, трансформированных клеток показало, что злокачественный рост в основном сопровождается увеличением активности лизосомных протеиназ в тканях и жидких средах организма. Эти наблюдения послужили основанием для предположения, что активный протеолиз в опухоли может быть одной из причин метастазирования и инвазивного роста [10,11].

Протеолитические ферменты, играют роль в поддержании неконтролируемого размножения опухолевых клеток. Трансформированные клетки не переходят после деления в фазу G_0 в связи с тем, что на их поверхности остаются активные протеиназы; на поверхности нормальных клеток эти ферменты активны только в период митоза. Протеолитические ферменты могут быть важным фактором регуляции скорости роста клеток. Активность кислых и нейтральных протеиназ, находящихся на поверхности трансформированных клеток, коррелирует со временем удвоения культур клеток. Для клеток со временем удвоения,

превышающим 3 дня, характерна меньшая активность протеолитических ферментов по сравнению с клетками с более коротким временем удвоения [12,13,14].

Цель данного исследования: изучение активности показателей протеиназ-ингибиторной системы в сыворотке крови и в коже пациентов с МК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 35 пациентов КРУ «Клинический онкологический диспансер» (г. Симферополь) из них – мужчин 19 и женщин 16 в возрасте от 42 до 83 лет (средний возраст $54,16 \pm 3,02$ года) с верифицированным диагнозом меланомы кожи ($T_{1-3} N_0 M_0$). Контрольную группу составили 20 здоровых людей. Материалом исследования служила сыворотка крови больных и супернатанты кожных гомогенатов. Определение трипсиноподобной активности (ТПА) осуществляли путем измерения скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина от синтетического субстрата этилового эфира N- α -бензоил-L-аргинина (БАЭЭ). Определение эластазоподобной активности проводили по гидролизу синтетического субстрата N-t-вос-аланил-n-нитрофенилового эфира (БАНФЭ). Определение концентрации альфа-1-ингибитора протеиназ ($\alpha 1$ -ИП) и кислотостабильных ингибиторов (КСИ) осуществляли по выявлению торможения расщепления трипсином БАЭЭ. Для определения кислотостабильных ингибиторов (КСИ), пробы предварительно обрабатывали для осаждения кислотоллабильных бел-

ков. [1]. Концентрацию белка определяли методом Лоури [7]. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов вариационной статистики с вычислением средних величин (М) и стандартной ошибки среднего значения (m), достоверными считали показатели при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наши исследования показали, что в сыворотке крови пациентов с МК показатели протеиназ-ингибиторной системы достоверно увеличены в сравнении с контрольной группой (ЭПА+77,02%; $p < 0,001$; ТПА+137,23%; $p < 0,001$; КСИ+41,89% $p < 0,001$; АТА+71,96%; $p < 0,001$). При исследовании самой меланомы, также установлен достоверный рост изученных показателей в сравнении со здоровой кожей у лиц контрольной группы (ЭПА+52,74%; $p < 0,001$; ТПА+69,89%; $p < 0,001$; КСИ+29,78%; $p < 0,005$; АТА+70,0%; $p < 0,001$). Полученные нами данные свидетельствуют о роли белков системы протеолиза в патогенезе злокачественного процесса. Рост и инвазия МК сопровождается активацией компонентов системы протеолиза. Рост в сыворотке крови и в самой меланоме ингибитора протеолиза – АТА свидетельствует об ее усиленной секреции, которая, по сути является адекватным ответом на повышенную активность протеиназ. Повышение активности ингибиторов служит своеобразным компенсаторным механизмом, способным снизить процесс роста первичной опухоли.

Таблица 1

Показатели протеиназ-ингибиторной системы СК здоровых людей и больных с МК

Группа	ЭПАмкмоль/ (мл.мин)	ТПАнмоль/ (мл.мин)	КСИ мкмоль/г	АТА, /мл
Контрольная группа (n=20)	0,196 $\pm$ 0,2	0,22 $\pm$ 0,03	7,8 $\pm$ 0,2	29,3 $\pm$ 1,6
Больные с МК (n=35)	0,35 $\pm$ 0,02*	0,522 $\pm$ 0,06*	11,1 $\pm$ 0,4*	50,3 $\pm$ 1,2*

Примечание: * - показана достоверность отличия по отношению к контрольной группе.

Показатели протеиназ-ингибиторной системы в коже здоровых людей и больных с МК

Группа	ЭПАмкмоль/ (мл.мин)	ТПАнмоль/ (мл.мин)	КСИ мкмоль/г	АТА, /мл
Контрольная группа (n=20)	22,8±1,9	10,7±0,9	0,116±0,01	0,09±0,09
Больные с МК (n=35)	35,0±1,1*	18,2±1,8*	0,151±0,02*	0,161±0,01*

Примечание: * - показана достоверность отличия по отношению к контрольной группе.

ВЫВОДЫ

Таким образом, очевидна целесообразность определения в сыворотке крови и в самой ме-

ланоме показателей протеолиза и их ингибиторов, которые позволяют оценивать характер течения заболевания и прогнозировать дальнейшее течение злокачественного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах (Методичні рекомендації) / Кубышкін А.В., Харченко В.З., Семечко П.Ф., Алиев Л.Л., Фомочкина І.І., Анисимова Л.В. – Київ, 2010-28с.
2. Молочков В. А., Баганский Л. С. Меланоцитарные невусы. Новые подходы к тактике врача // Росс. журн. кожн. и венерич. болезней. 2008. – № 4. – С. 35 – 41.
3. Оглобина О. Г., Арефьева Т. И. Роль протеолитических ферментов и ингибиторов в инвазии злокачественных опухолей. Биохимия, 1994; № 3; с. 340 – 352.
4. Рукша Т. Г., Аксененко М. Б., Гырылова С. Н. Злокачественные новообразования кожи: анализ заболеваемости в Красноярском крае, проблемы профилактики и совершенствования ранней диагностики // Вестник Дерматологии и Венерологии. – 2010. – № 4. – С. 4 – 9.
5. Святенко Т. В., Михайлец Н. В., Музыка Л. В. Вопросы дерматоонкологии в практике врача-дерматолога // Эстетична медицина. – 2010. – № 5 – 6 (17 – 18). – С. 62 – 65.
6. Сергеев Ю. В., Иванов О. Л., Сергеев В. Ю., Черкасова М. В. Цифровая видеодермоскопия: новые подходы к диагностике, лечению и профилактике заболеваний кожи // Росс. журн. кожн. и венерич. болезней. 2004. – № 1. – С. 23 – 28.
7. Скоупс Р. Методы очистки белков / Скоупс Р. [пер. с англ.] – М.: Мир, 1985. – 358 с.
8. Туркевич О. Ю., Сизон О. О., Коляденко К. В. Вивчення дерматоонкології – нагальна потреба сьогодення // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. № 3.- С. 102 – 103.
9. Шмыгло М. М. Распространение злокачественной меланомы на Украине // Дерматология, сексопатология, косметология. – 2000. – № 1 (3). – С. 146 – 149.
10. Nagore E., Oliver V., Botella-Estrada R. et al. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis // Melanoma Res. – 2005. – Vol. 15. – P. 169 – 177.
11. Nomura T. Involvement of cathepsins in the invasion, metastasis and proliferation of cancer cells / T. Nomura, N. Katunuma // J. Med. Invest. – 2005. – V. 52 (1 – 2). – P. 1 – 9.
12. Spatz A., Shaw H. M., Crotty K. A. et al. Analysis of histopathological factors associated with prolonged survival of 10 years or more for patients with thick melanomas (> 5mm) // Histopathology. – 1998. – Vol. 33. – P. 406 – 413.
13. Straume O., Akslen L. A. Independent prognostic importance of vascular invasion in nodular melanomas // Cancer. – 1996. – Vol. 78. – P. 1211 – 1219.
14. Straume O., Jackoson D. G., Akslen L. A. Independent prognostic impact of lymphatic vessel density and presence of low-grade lymphangiogenesis in cutaneous melanoma // Clin. Cancer. Res. – 2003. – Vol. 9. – P. 250 – 256.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕЇНАЗ-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ МЕЛАНОМОЮ ШКІРИ

Д. В. Прохоров

Резюме. Досліджено стан протеїназ-інгібіторного потенціалу у 35 пацієнтів з меланомою шкіри. Встановлено, що злоякісний пухлинний процес призводить до однонаправленої збільшення активності протеїназ та їх інгібіторів.

Ключові слова: меланома шкіри, протеїнази, інгібітори протеїназ.

CHARACTERIZATION OF PROTEINASE-INHIBITOR IN PATIENTS MELANOMA SKIN

D. V. Prokhorov

Resume. The state of proteinase-inhibitory capacity of 35 patients with melanoma of the skin. Found that malignant neoplastic process leads to a unidirectional increase in the activity of proteinases and their inhibitors.

Key words: melanoma of the skin, proteinases, proteinase inhibitors.

Новости медицины

ОТКРЫТЫ НОВЫЕ ГРУППЫ КРОВИ У ЧЕЛОВЕКА — ЛАНГЕРАЙС И ДЖУНИОР

Ученые из американского университета в Вермонте обнаружили две новые группы крови у человека. Исследователи смогли идентифицировать на поверхности красных кровяных тел два белка, которые являются ответственными за появление абсолютно новых кровяных групп. Специалисты отмечают, что они сами поражены своим открытием, поскольку ранее считалось, что таких групп у людей существует только четыре основных. При этом, правда, имеются 28 дополнительных, признанных Международным обществом переливания крови. Теперь данный перечень будет пересмотрен работниками медицины. Новые группы крови получили названия Ленджерис (Langereis) и Джуниор (Junior), а транспортные белки, обусловившие их появление, — ABCB6 и ABCG2.

При этом руководитель проекта Брайан Баллиф выразил надежду, что его с коллегами открытие поможет решить многие проблемы в медицине. Между тем, используя новые белки, исследователи уже смогли объяснить явление невынашивания беременности здоровыми женщинами. Как выяснилось, причиной всему является иммунологическая несовместимость матери с плодом.

В то же время Баллиф указал на определенные сложности, которые могут возникнуть при переливании крови у людей с новыми группами крови. Немногим известно, обладателями, какой группы крови они являются — Ленджерис или Джуниор, положительными или отрицательными. Так, ученые установили, что несколько десятков тысяч жителей Японии и, к примеру, европейских цыган джуниор-отрицательны и из-за своей системы крови подвержены материнской несовместимости с плодом и трансфузионным осложнениям.

На сегодняшний день неизвестными могут быть еще 10 — 15 групп крови, полагают исследователи. Ранее появлялась информация, что ученые планируют синтезировать универсальную кровь, которую смогут использовать при переливании около 98% людей. Данная кровь создается из стволовых клеток медиками из университетов Бристоль и Эдинбурга. По их предположениям, положительный результат будет достигнут в течение ближайших десяти лет.

Источник: <http://mednewsbig.ru/>

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ОБЫЧНЫМ ПСОРИАЗОМ

Г.И. Маэров, Е.И. Саруан

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»,

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. Представлены результаты исследования уровня гомоцистеина, липидного спектра сыворотки крови у больных обычным псориазом. Умеренное повышение содержания гомоцистеина выявлено у 80% больных, значительные нарушения липидного обмена у 68% пациентов. Степень изменения лабораторных показателей зависела от тяжести патологического процесса. Гипергомоцистеинемия и гиперлипидемия являются потенциальными факторами кардиоваскулярного риска у больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз обычный, гипергомоцистеинемия, гиперлипидемия, факторы кардиоваскулярного риска.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз - одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, им страдает 1-3% населения. Хронический рецидивирующий дерматоз характеризуется гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки клеток эпидермиса, воспалительной реакцией в дерме. В последние годы наблюдается увеличение количества больных, поражение кожи появляется в более молодом возрасте, увеличивается удельный вес инвалидизирующих форм, учащается резистентность к традиционным методам терапии [6].

Псориаз имеет мультифакторную природу, в патогенезе болезни ведущую роль играют иммунологические нарушения [5]. Результаты многочисленных исследований показали, что у больных псориазом отмечены существенные функциональные расстройства центральной и периферической нервной системы, нарушения разных

видов обмена веществ (водно-солевого, углеводного, белкового и т.п.), а также функции органов пищеварения, в частности печени и поджелудочной железы [5]. Такие иммуноопосредованные системные заболевания как сахарный диабет, сердечная недостаточность, ожирение у больных псориазом встречаются достоверно чаще, чем у больных другими дерматозами. Также известно, что при псориазе чаще, чем в общей популяции, встречаются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [12, 17]. Европейские ученые, опираясь на ретроспективные данные, утверждают, что псориаз является независимым фактором риска инфаркта миокарда, отмечают увеличение риска смерти от ССЗ на 50% у молодых лиц с псориазом [13].

Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, приводит к ускоренному развитию ангиопатий, атеро-

склероза и т.д. У больных псориазом мужчин установлено повышение активности фактора Виллебранда, эндотелина I, особенно при распространенном процессе и сочетании с метаболическим синдромом [9]. Дисфункция эндотелия у пациентов с псориазом и артериальной гипертензией, обусловлена, вероятно, нарушением активности окислительного метаболизма L-аргинина, и проявляется снижением биодоступности NO и высоким уровнем его инактивации, состоянием оксидативного стресса и нарушением антиоксидантного состояния [4]. Повреждения эндотелия могут быть итогом действия различных факторов, в том числе увеличение концентраций гомоцистеина, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), резистентности к инсулину и т.д.

В настоящее время гипергомоцистеинемия наряду с гиперлипидемией, курением, ожирением, сахарным диабетом рассматривается в качестве фактора риска кардиальной патологии [3, 7]. По данным J. Blacher и соавт. [14], гомоцистеин является независимым маркером высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наряду с систолическим артериальным давлением и уровнем С-реактивного белка. При псориазе, так же как и при некоторых пролиферативных заболеваниях (системная красная волчанка, рак молочной железы, яичников) установлено повышение концентрации гомоцистеина в крови [2, 10]. Увеличение уровня гомоцистеина выявлено при распространенном псориазе у мужчин до 40 лет с артериальной гипертензией и у курящих пациентов по сравнению с некурящими [1, 19]. В отечественной литературе отсутствуют данные о содержании гомоцистеина у больных обычным псориазом различного возраста, его взаимосвязи с клиническими проявлениями дерматоза и возможным развитием ССЗ.

Накопленные клинико-статистические данные исследований подтверждают факты нарушений липидного обмена при псориазе, характерные для атеросклеротического процесса [11, 12]. У большинства больных с тя-

желым течением псориаза установлена дислипидемия IIb типа, при этом у 60% больных с патологией сердечно-сосудистой системы [12]. При сопутствующей артериальной гипертензии у больных псориазом мужчин также выявлен атерогенный профиль сыворотки крови [11]. Однако указанные публикации не отмечают, насколько опасны липидные нарушения для развития сердечно-сосудистых катастроф у больных псориазом.

Цель исследования - определение уровня гомоцистеина, показателей липидного спектра крови у больных с различными клиническими проявлениями обычного псориаза, анализ клинического и прогностического значения изменений изучаемых параметров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 25 больных обычным псориазом в возрасте 23-60 лет, из них 11 мужчин и 14 женщин. Длительность заболевания псориазом составила $11,5 \pm 1,9$ лет. Генетическая предрасположенность к развитию псориаза выявлена в 8 (32%) случаях. Кожный процесс у 6 (24%) больных имел ограниченный характер, у 19 (76%) – распространенный, при этом прогрессивная стадия дерматоза установлена у 15 (60%), стационарная – 10 (40%) пациентов. Преобладали больные с зимним типом псориаза (80%). У значительной части обследуемых больных (60%) отмечались многократные рецидивы в течение года. Наиболее часто выявлены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и печени (соответственно в 36% и 20% случаев). Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у 11 (44%) больных выявлено курение. На основании дерматологического осмотра и индекса PASI легкая форма псориаза установлена у 8, умеренная – 9 и тяжелая - 8 пациентов. Больные псориазом разделены на две группы: до 45 лет (n=13) и более 45 лет (n=12). Группы контроля составили практически здоровые лица соответствующего возраста.

Обследование пациентов включало общеклиническое исследование, определение

концентрации общего гомоцистеина иммуноферментным методом (мкмоль/л), уровня ОХС, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) энзиматическим колориметрическим методом (ммоль/л). Содержание ХСЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХСЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХСЛПВП} + \text{ТГ}/2,2)$. Оценку суммарного риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) осуществляли с помощью калькулятора, указывая в соответствующих полях пол, возраст, уровень систолического АД, курит ли пациент и уровень ОХС. Полученная цифра представляет собой вероятность наступления смертельного исхода от сердечно-сосудистого заболевания в течение ближайших 10 лет. В зависимости от полученного значения риска (в процентах) пациента следует отнести в одну из следующих категорий: низкий риск – менее 5%; высокий риск – 5% и более [16].

Образцы сыворотки крови забирали до лечения из локтевой вены с 8.00 до 9.00 утра натощак. Сыворотку крови отделяли от форменных элементов при центрифугировании в течение 10 мин при 2500 g, алиquotировали и хранили при температуре -20°C до проведения исследования.

Статистический анализ результатов осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 5a (корпорация Statsoft, США). Определение значимости выявленных отличий между показателями проводилось с использованием параметрических и непараметрических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных обычным псориазом выявлено значительное повышение уровня гомоцистеина, изменения большинства показателей липидного спектра сыворотки крови (табл.).

Таблица

Уровень гомоцистеина и показателей липидного спектра крови ($M \pm \delta$) у больных обычным псориазом

Показатель	Больные псориазом, возраст		Контрольная группа, возраст	
	до 45, n=13	более 45, n=12	до 45, n=12	более 45, n=12
Гомоцистеин	21,13 $\pm$ 1,42**	27,26 $\pm$ 1,64**	6,68 $\pm$ 0,15	10,14 $\pm$ 0,82
ОХС	5,87 $\pm$ 0,96*	7,64 $\pm$ 1,05*	4,29 $\pm$ 0,20*	5,06 $\pm$ 0,28
ХСЛПВП	1,24 $\pm$ 0,22	1,11 $\pm$ 0,21	1,52 $\pm$ 0,11	1,54 $\pm$ 0,08
ХСЛПНП	3,85 $\pm$ 0,49*	5,43 $\pm$ 0,55**	2,24 $\pm$ 0,18	3,02 $\pm$ 0,20
ХСЛПОНП	0,75 $\pm$ 0,16*	1,08 $\pm$ 0,25*	0,52 $\pm$ 0,05	0,57 $\pm$ 0,08
ТГ	1,73 $\pm$ 0,48*	2,26 $\pm$ 0,53**	1,17 $\pm$ 0,14	1,20 $\pm$ 0,16

*Примечание. Отличия достоверны между показателями у больных и лиц контрольной группы при $p < 0,05$ - *, $p < 0,01$ - **.*

У больных обеих возрастных групп отмечено значительное повышение уровня гомоцистеина крови относительно аналогичного показателя у здоровых лиц соответствующего возраста. Однако содержание гомоцистеина достоверно не отличалось у больных до 45 и более 45 лет, так же как и в контрольных группах, поэтому дальнейший

анализ проводился без учета возраста. Выявлено повышение уровня гомоцистеина у больных ограниченным псориазом по сравнению с показателем при распространенном дерматозе (соответственно 14,17 $\pm$ 0,72 мкмоль/л и 29,35 $\pm$ 1,49 мкмоль/л, $p < 0,05$). Достоверных отличий уровня изучаемого показателя в зависимости от стадии болез-

ни (прогрессирующей или стационарной) не установлено. Нарастание тяжести процесса сопровождалось достоверным увеличением концентрации гомоцистеина, особенно при тяжелых формах дерматоза ($38,4 \pm 2,06$ мкмоль/л) по сравнению с легкими формами ($12,38 \pm 0,84$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Сравнение концентрации этой аминокислоты у больных псориазом - курильщиков и лиц контрольной группы - курильщиков позволило выявить резкое увеличение гомоцистеина при дерматозе (соответственно $32,71 \pm 4,35$ мкмоль/л и $20,71 \pm 3,41$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

У больных обычным псориазом значения ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП и ТГ имели достоверные различия с группой контроля во всех возрастных группах ($p < 0,05$). Уровень ОХС колебался в пределах от 3,12 ммоль/л до 7,84 ммоль/л. Гиперхолестеринемия выявлена у 4 пациентов до 45 лет и 9 больных старше 45 лет (соответственно в 30,8 % и 75,0% случаев). Содержание ХСЛПНП в сыворотке крови у больных псориазом колебалось от 3,12 до 5,54 ммоль/л. У 17 (68%) больных уровень ХСЛПНП оказался выше нормы. Значения ТГ варьировали от 0,93 ммоль/л до 3,68 ммоль/л, при этом у 18 (72%) пациентов (у 8 больных до 45 и 10 больных более 45 лет) выявлена гипертриглицеридемия. Содержание ХСЛПВП составило от 0,91 ммоль/л до 2,05 ммоль/л и оказалось ниже показателя у здоровых лиц в 14 (56%) случаев, чаще у пациентов старше 45 лет. Выявлена сильная корреляционная связь ХСЛПНП и ТГ со стадией псориаза ($r = +0,89$, $p < 0,001$);

Проведенный анализ показал четкую взаимосвязь уровня липидов крови с концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови: с повышением уровня гомоцистеина увеличивается содержание атерогенных фракций липопротеидов: ТГ, ХСЛПНП, в то время как концентрация ХСЛПВП, наоборот, снижается.

Определение шкалы SCORE у больных обычным псориазом без установленного диагноза сердечно-сосудистого заболевания и ОХС крови менее 8 ммоль/л позволило отнести большинство пациентов к группе низкого

риска - менее 5% вероятности наступления смертельного исхода от сердечно-сосудистого заболевания в течение ближайших 10 лет. У 4 (16,0%) больных старше 45 лет риск составил более 5%, что диктует необходимость проведения гиполипидемической терапии и модификации факторов риска ССЗ.

Умеренная гипергомоцистеинемия (содержание гомоцистеина в сыворотке крови от 16 до 30 мкмоль/л) выявлена у 15 больных (60%), пограничная или средней выраженности (31-100 мкмоль/л) у 5 (20%) пациентов-курильщиков. Выявлена умеренная прямая корреляция концентрации общего гомоцистеина с индексом PASI у всех больных ($r = +0,65$, $p < 0,05$).

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе обмена метионина и цистеина. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови составляет 5-15 мкмоль/л. Гипергомоцистеинемия диагностируют в том случае, если уровень гомоцистеина в крови превышает 15 мкмоль/л. [10]. Известно, что повышению уровня гомоцистеина в крови способствует ряд факторов. Гипергомоцистеинемия (чаще тяжелая, более 100 мкмоль/л) может быть обусловлена генетическими дефектами ферментов, обеспечивающих процессы обмена гомоцистеина (мутация генов цистатионин-β-синтаза, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза) [3, 10]. Вследствие наличия большого числа делящихся клеток в организме (в коже при псориазе), которые расходуют громадное количество метильных групп, происходит нарушение метаболизма гомоцистеина [10]. Высокий уровень гомоцистеина может свидетельствовать о дефиците витаминов (фолиевая кислота, В6, В12), нарушении функции почек [15, 18]. Некоторые лекарственные препараты, применяемые в том числе и при псориазе (метотрексат, метилпреднизолон), способствуют повышению уровня гомоцистеина крови. Курение также способствует увеличению содержания гомоцистеина у больных псориазом в 1,45 раза (по сравнению с некурящими пациентами) и соответственно, риск сердечно-сосудистой патологии.

В последние годы появились многочисленные данные, указывающие на гомоцистеин как независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы влияния гомоцистеина на сосудистую стенку: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, окислительный стресс, способствующий перекисному окислению белков и липидов за счет увеличения продукции супероксиддисмутазы, а также усиление тромбогенеза и коагуляции [18, 20]. Известно, что повышение содержания гомоцистеина сыворотки на каждые 5 мкмоль/л свыше 10 мкмоль/л приводит к возрастанию риска коронарной патологии на 60% у мужчин и на 80% у женщин, а также к возрастанию риска церебро-васкулярной патологии на 50% у мужчин и женщин [14].

Остается открытым вопрос, является ли гипергомоцистеинемия самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний или повышение уровня гомоцистеина является следствием других состояний, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистой патологии – курения, дислипидемии, наличия сахарного диабета и артериальной гипертензии. Требуется проведение длительных популяционных исследований

для определения места гомоцистеинемии в патогенезе коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо решить вопрос о целесообразности и способах коррекции этого состояния.

ВЫВОДЫ

1. Определены различия уровня гомоцистеина крови у больных обычным псориазом с различной степенью тяжести. Обнаруженная умеренная прямая корреляция концентрации гомоцистеина с индексом PASI, атерогенными фракциями липидов определяет негативную роль гипергомоцистеинемии в развитии псориаза.

2. Установлены односторонние нарушения показателей липидного спектра крови у больных обычным псориазом различного возраста, характеризующиеся увеличением уровня ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП и ТГ. Изолированная гиперхолестеринемия выявлена у 24%, изолированная гипертриглицеридемия – у 12%, комбинированная гиперлипидемия – 32% больных псориазом.

3. Гипергомоцистеинемия и гиперлипидемия являются потенциальными факторами кардиоваскулярного риска у больных псориазом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманова А.С. Некоторые особенности клинического течения псориаза и их связь с гомоцистеином сыворотки крови / А.С. Абдрахманова // Астана медициналык журналы. - 2006. - № 2. - С. 58-61.
2. Анфілова М. Р. Стан ендогенної інтоксикації при псоріазі в залежності від віку хворих та комплексна дезінтоксикаційна коригуюча терапія: дис... канд. мед. наук: 14.01.20 / Віницький національний медичний ун-т ім. М.І. Пирогова. - К., 2007. - 186 с.
3. Баранова Е.И. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) / Е.И. Баранова, О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. - 2004. - Т. 10, № 1. - 55 - 68.
4. Беловол А.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом / Беловол А.Н. // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2010. - № 1 (36). - С. 17-21.
5. Белозоров А.П. Новая субпопуляция эффекторных хелперных Т-лимфоцитов (ТН22) и ее участие в патогенезе заболеваний кожи / А.П. Белозоров // Дерматологія та венерологія. - 2010. - № 2 (48). - С. 7-10.
6. Беляев Г.М., Рыжко П.П. Псориаз, псориагическая артропатия. 3-е изд. - М.: МЕД-Пресс-информ, 2005.

7. Бондарь И.А. Гипергомоцистеинемия: как фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов // Проблемы эндокринологии. - 2004. - Т. 50. - № 2. - 24 - 29
8. Верткин А.Л. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных / А.Л. Верткин, А.В. Тополянский // Фарматека. - 2007. - Т. 149, № 15. - С. 10-14.
9. Кауд Д. Особенности эндотоксин- и липофлавонозависимой лимфоидной регуляции синтеза цитокинов IL-1b, IL-4 и TNF α эндотелиальными клетками сосудов у больных псориазом, протекающим в сочетании с метаболическим синдромом / Д. Кауд // Дерматол. венерол. - 2008. - № 1. - С. 34-39.
10. Шевченко О.П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко // Лаборатория. - 2002. - № 1. - С. 3-7.
11. Школьник М.Н. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза: перспективы применения статинов / М.Н. Школьник, Ю.А. Васюк, Ю.Н. Перламутров, Е.Л. Школьник // Клин. дерматология и венерология. - 2008. - № 4. - С. 10- 17.
12. Шмакова А.С. Роль липидных нарушений и провоспалительных цитокинов в патогенезе псориаза и их коррекция: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.11 / Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. - М., 2009. - 18 с.
13. Barclay L.L. Severe, but not mild, psoriasis may increase mortality by 50% / L.L. Barclay // Arch. Dermatol. - Vol. 143, № 9. - P. 1493-1499.
14. Blacher J. **Relation of plasma homocysteine to cardiovascular mortality in a French population** / J. Blacher, A. Beneto, J. Kirzin // Am. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 90, № 6. - P. 591-595.
15. Bergen C. **Total homocysteine concentration and associated cardiovascular and renal implications in adults** / C. Bergen, C. Compher // J. Cardiovasc. Nurs. - 2006. - Vol.1, № 7 - P. 40 - 46.
16. Conroy R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. / R.M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald // Eur. Heart. J. - 2003. - Vol. 24, № 4. - P. 987-1003.
17. Dabrera G. A potencial role of psoriasis in cardiovascular disease / G. Dabrera, R. Wakeel // J.R. Coll. Phisicain. Edinb. - Vol. 37, № 6. - P. 327-328.
18. Genser D. Homocysteine, folate and vitamin b12 in patients with coronary heart disease / D. Genser, H. Prachar, R. Hauer // Ann. Nutr. Metab. - 2006. -Vol.50, № 9. - P.413-419.
19. Heimy M.I. Effect of smoking on plasma homocysteine levels in patients with psoriasis: an alarming signal / M.I.Heimy, M. El-Gayyar, S.M. Farok // 2008. - Vol. 19, № 1. - P. 51-64.
20. Holven K. B. **Increased levels of C-reactive protein and interleukin-6 in hyperhomocysteinemic subjects** / K.B. Holven, P. Aukrust, K. Retterstol, T.A. Hagve // Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 2006. - Vol. 8, № 7. - P. 45-54.

**ФАКТОРИ РИЗИКУ
СЕРЦЕВО-СУДИННИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ
У ХВОРИХ НА
ЗВИЧАЙНИЙ ПСОРИАЗ**

**Г.І. Маєров,
О.І. Саріан**

Резюме. Представлені результати дослідження рівня гомоцистеїну, ліпідного спектра сироватки крові хворих на звичайний псоріаз. Помірне підвищення вмісту гомоцистеїну виявлено у 80% хворих, значні порушення ліпідного обміну у 68% пацієнтів. Ступінь змін лабораторних показників залежала від тяжкості патологічного процесу, куріння. Гіпергомоцистеїнемія і гіперліпідемія є потенційними факторами кардіоваскулярного ризику у хворих на псоріаз.

Ключові слова: псоріаз звичайний, гіпергомоцистеїнемія, гіперліпідемія, фактори кардіоваскулярного ризику.

**RISK FACTORS FOR
CARDIOVASCULAR
DISEASE IN PATIENTS
WITH ORDINARY
PSORIASIS**

**G.I. Mavrov,
E.I. Sarian**

Resume. The results of studies of homocysteine and lipid spectrum of blood serum of patients with ordinary psoriasis. Moderate elevation of homocysteine levels was detected in 80% of patients, significant lipid metabolism in 68% of patients. The degree of changes in laboratory parameters depend on the severity of the pathological process of smoking. Hyperhomocysteinemia and hyperlipidemia are potent cardiovascular risk factors in patients with psoriasis.

Key words: psoriasis ordinary, hyperhomocysteinemia, hyperlipidemia, cardiovascular risk factors.

Новости медицины

**КОМПОНЕНТ ЗЕЛЕНОГО ЧАЯ МОЖЕТ ЛЕЧЬ В ОСНОВУ
ЛЕКАРСТВА ОТ РАКА КОЖИ**

Британские исследователи считают, что химическое вещество, содержащееся в зеленом чае, может лечь в основу лекарств для двух видов рака кожи.

Ученые проводили лабораторные исследования на клетках плоскоклеточной карциномы, образующей чешуйки на поверхности кожи, и меланомы. После обработки их эпигаллокатехин галлатом, содержащимся в зеленом чае, количество раковых клеток при карциноме сократилось на тридцать процентов, при меланоме – на двадцать. Еще десять процентов клеток меланомы стабилизировалось. Также специалисты установили, что это вещество не оказывает негативного влияния на другие клетки и не дает побочных эффектов.

Эксперты уточнили, что при употреблении чая в пищу достичь лечебного эффекта невозможно из-за низких доз вещества. Однако результаты очень обнадеживают и могут лечь в основу новых методов лечения заболевания одного из крупнейших смертельных заболеваний во многих странах.

По материалам <http://medicinform.net/>

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В.Н. Смолиенко

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

Резюме. Проведено исследование изменений системного гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена (ФГ), протромбиновый индекс (ПТИ), содержание фибриногена В (ФГ «В»), уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ), активаторная активность плазмы крови (АКАП), активность антитромбина III (АТ-III), у 85 больных варикозной болезнью вен, осложненной микробной экземой. Установлены признаки гиперкоагуляции и тромбемии, что необходимо учитывать при проведении комплексной патогенетической терапии данной категории больных.

Ключевые слова: микробная экзема, варикозная болезнь, гемостаз.

Микробная экзема (по МКБ X инфекционный дерматит, инфекционная экзема L 30.3) – часто встречающееся заболевание кожи, которое формируется в результате взаимодействия сложного комплекса этиологических и патологических факторов. Дерматоз составляет 30 – 40% всех кожных заболеваний и развивается чаще у людей пожилого возраста, когда соматическая патология, нарушение трофики ткани препятствует успешной терапии кожного процесса, а неблагоприятные экономические условия делают недоступным для больных использование многих лекарственных средств из-за их высокой стоимости [4].

В свою очередь варикозная болезнь вен нижних конечностей в настоящее время рассматривается как вариант мезенхимальной дисплазии, реализуемый в различные временные сроки под действием фактора гравитации. Скорость же развития варикозной бо-

лезни предопределяется степенью выраженности мезенхимальной дисплазии, интенсивностью ортостатических нагрузок. Существенным фактором прогрессии варикозной болезни вен нижних конечностей является хроническая правожелудочковая недостаточность, обуславливающая отёки нижних конечностей, а следовательно венозной застой. Вместе с этим, клинические наблюдения свидетельствуют и о том, что развитие кожных заболеваний у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей является существенным этапом её развития, так как он знаменуется расстройством микроциркуляции и внутритканевого тока жидкости, развитием трофических расстройств, инфицированием трофических язв, некробиотическими изменениями.

Как известно, мезенхимальные дисплазии, при всём своём многообразии, начиная от системных проявлений (синдром Мар-

фана, синдром Элерса-Черногубова-Данло) и заканчивая локальными формами (миксоматозная дегенерация митрального клапана, сколиоз, плоскостопие и др.) имеют общую составляющую – патологию гемостаза в той или иной степени выраженности [1].

Причина же вовлечения системы гемостаза в патологический процесс достаточно проста – кровь является соединительной тканью организма. Но, интересно и другое, что и изменения гемостаза могут носить не только системный, но и местный характер, как то при болезни Рандю-Ослера, болезни Казабаха-Меррита и др. Варикозная же болезнь вен нижних конечностей, в настоящее время рассматривается достаточно односторонне, с хирургических позиций, и не принимаются по большому счёту её гемостазиологические, микроваскулярные расстройства, а тем более различные варианты поражения кожи. По всей видимости, варикозная болезнь вен нижних конечностей является комплексной патологией и возможный учёт и коррекция её патофизиологических составляющих окажут существенную помощь больным.

Цель исследования - выявить возможные изменения системного гемостаза у больных варикозной болезнью вен, осложнённой микробной экземой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Под нашим наблюдением состояло 85 человек. Больные варикозной болезнью разделены на следующие группы:

Группа № 1. Больные варикозной болезнью вен нижних конечностей с ограниченной микробной экземой (n=31).

Группа № 2. Больные варикозной болезнью с ограниченной микробной экземой, осложнённой трофической язвой (n=34).

Группа № 3. Больные варикозной болезнью вен, с распространенной микробной экземой и осложнённой трофической язвой (n=20).

Диагноз варикозной болезни вен верифицирован сосудистым хирургом после

комплексного исследования, включающего дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

Материалом исследования служила кровь, полученная при пункции локтевой вены. Изучено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена (ФГ), протромбиновый индекс (ПТИ), содержание фибриногена В (ФГ «В»), уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ), активаторная активность плазмы крови (АКАП), активность анти-тромбина III (АТ-III). Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Как свидетельствуют представленные в таблице данные, некоторые показатели гемостаза у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей, в том числе осложнённой микробной экземой, и трофическими язвами, оказались достаточно ригидными (уровень фибриногена, протромбинового индекса), некоторые же показатели – достаточно чувствительные. Так, у больных второй и третьей групп фибриноген В был позитивным соответственно у 15 % и 35%. При этом, если у больных второй группы, уровень фибриногена В составил +, то у больных третьей группы соответственно +++ - 5%; ++ - 16%, +14%. Уровень продуктов деградации был повышен у всех обследованных больных, но более всего у больных второй и третьей групп. Соответственно повышению уровня ПДФ, наблюдаются снижение активированной активности крови, но наиболее выраженные снижения были у больных второй и третьей групп. Активаторная активность крови существенно снизилась у больных третьей группы. Существенные изменения наблюдались со стороны активности антитромбина III. Этот показатель снижался у больных варикозной болезнью вен осложнённой микробной экземой и особенно больных второй и третьей групп, соответственно $84,2 \pm 2,5\%$ и $73,2 \pm 2,1\%$ ($p_3 < 0,001$).

**Показатели системы гемостаза у больных микробной экземой
при варикозной болезни нижних конечностей**

Группы обследования	Показатели						
	АЧТВ, с.	ФГ, г/л	ФГ «В»	ПДФ, Мг/мл	АКАП (%)	ПТИ (%)	АТ-III (%)
Группа № 1. n = 31	53,4 ± 2,3 >0,5	2,8 ± 0,4 >0,5	Нет	1,154 ± 0,017 > 0,5	95,3 ± 2,2 <0,05	98,2 ± 2,4 >0,5	89,1 ± 1,7 <0,001
Группа № 2. n = 34	44,7 ± 2,2	3,4 ± 0,5	+ (15% набл.)	2,111 ± 0,018	84,2 ± 2,3	115,2 ± 2,5	84,2 ± 2,5
	<0,05	<0,5		<0,01	<0,01	<0,1	<0,001
	<0,05	<0,5		<0,01	<0,01	<0,1	<0,05
Группа № 3. n = 20	27,2 ± 2,8	4,8 ± 0,6	+++ (5%) ++ (16%) + (14%)	3,211 ± 0,019	70,1 ± 2,5	119,2 ± 2,6	73,2 ± 2,1
	<0,001	<0,01		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	<0,01	<0,01		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	<0,01	<0,01		<0,01	<0,001	<0,01	<0,001
4. Контроль	52,4 ± 2,2	2,4 ± 0,5	нет	0,157 ± 0,018	101 ± 2,3	100,1 ± 2,8	100,2 ± 1,9

Примечание: P_1 – показатель статистической достоверности, высчитанный при сравнении с нормой; P_2 – показатель высчитанный при сравнении больных первой, второй и третьей групп; P_3 – показатель, высчитанный при сравнении второй и третьей групп.

Какое значение могут иметь полученные нами данные для понимания генеза развития микробной экземы и трофических язв у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей. Как свидетельствуют приведенные нами данные, уже у больных первой группы наблюдаются все признаки гиперкоагуляции и тромбинемии, о чем свидетельствует снижение АТ-III, в силу его интенсивного потребления и образования комплексов тромбин-антитромбин.

Естественно, что данный процесс, занимаемый длительное время неизменно будет приводить к микротромбообразованию в системе V.Vasorum венозной стенки, что в свою очередь будет предрасполагать к данной прогрессии дистрофии венозной стенки и нарушению дренажной функции

вен соответственно к развитию внутритканевого отека.

В тоже время известно, что целостность эпителиальной выстилки кожи и её резистентности к проникновению внутрь микроорганизмов предопределяется условиями контактов между клеточными структурами. Естественно, что отёчность ткани будет способствовать нарушению её гиперваскуляризации и целостности, но и что более важно, непосредственно влиянию флоры кожи на обеспечение её инвазии. Так как показали исследования, основными микробными факторами в трофической язве являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Ps.Aeruginosa* [3], а в очагах микробной экземы кожи – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus epidermidis*, *Candida*, [5].

Известно, что стрептококк синтезирует и выделяет активированный плазминоген. По видимому, и этот аспект вносит существенный патогенетический механизм в развитии местных гемостазиологических расстройств, которые отражаются и на отдельных параметрах системного гемостаза, что требует дальнейшего анализа и медикаментозного воздействия [2].

Таким образом исследование системы гемостаза у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей, а тем более осложненной микробной экземой, трофическими язвами, является неременным условием для адекватного лечения в настоящее время.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей, наблюдаются изменения со стороны гемостаза, которые могут отражать тенденции к микротромбообразованию в системе V.Vasorum венозной стенки.

2. Существенные сдвиги в системе гемостаза присутствуют у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей осложненной микробной экземой и более того трофическими язвами, что свидетельствует об интенсивном фибрино-и тромбообразовании и являются отражением с одной стороны выраженности воспалительного процесса, с другой стороны тромбообразования уже в крупных венозных стволах, что грозит тромботическими осложнениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. – Москва: «Медицина», 1988. – 525 с.
2. Братчик А. М. Клинические аспекты фибринолиза. – Киев: «Здоровья», 1993. – 362 с.
3. Иванов Е.В. Сравнительная характеристика безоперационных методов лечения венозных трофических язв и варикозной экземы. Автореф. дис. на соиск. кан. мед. наук. – Тюмень, 2006. – 127с.
4. Лысенко О. В., Лукьянчикова Л. В., Подшивалова Т. В. Применение тилорона при лечении микробной экземы на фоне трофических язв // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. - № 2. – С. 85-89.
5. Соколова Т. В, Григорян С. А., Мокрсова М.А. Особенности течения и введения больных микробной экземой, осложненной кандидозом //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. - №1. – С. 13-20 .

ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБНОЇ ЕКЗЕМИ ПРИ ВАРИКОЗНІЙ ХВОРОБИ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

В.М. Смолієнко

Резюме. Проведено дослідження змін системного гемостазу: активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), концентрації фібриногену (ФГ), протромбінового індексу (ПТИ), вмісту фібриногену В (ФГ «В»), рівню продуктів деградації фібрину (ПДФ), активаторної активності плазми крові (АКАП), активності антитромбіну III (АТ-III), у 85 хворих на варикозну хворобу вен, ускладнену мікробною екземою. Встановлено ознаки гіперкоагуляції і тромбінемії, що необхідно враховувати при проведенні комплексної патогенетичної терапії даної категорії хворих.

Ключові слова: мікробна екзема, варикозна хвороба, гемостаз.

HEMOSTATIC RESPONSE OF MICROBIC ECZEMA IN VARICOSE VEINS OF LOWER EXTREMITIES

V. N. Smolienko

Resume. The study of changes in the hemostatic system: activated partial thromboplastin time (APTT), the concentration of fibrinogen (FG), prothrombin index (PTI), fibrinogen B (FG B), the level of fibrin degradation products (FDP), plasma activator activity (AQAP), antithrombin III (AT-III), in 85 patients with varicose veins complicated by microbial eczema. Installed signs and hypercoagulable thrombinemia that must be considered when carrying out complex pathogenetic therapy in these patients.

Key words: microbial eczema, varicose illness, hemostasis.

Новости медицины

УЧЕНЫЕ ПРЕДЛОЖИЛИ НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ПСОРИАЗА

Американским специалистам удалось разработать метод, позволяющий точно диагностировать псориаз с помощью инфракрасных и ультрафиолетовых излучений.

На данное время единственным способом диагностики псориаза является осмотр врача. Однако он не позволяет объективно оценить степень поражения. Ученые из Университета Рочестера предложили использовать для диагностики тепловизор – устройство для наблюдения за распределением температуры исследуемой поверхности. Распределение температуры отображается на дисплее (или в памяти) тепловизора как цветовое поле, где определенной температуре соответствует определенный цвет.

Испытание метода показало, что осмотр кожи в инфракрасном диапазоне, как и в ультрафиолетовых лучах, помогает выявить области воспаления, незаметные невооруженным взглядом. Точная информация о степени поражения позволит назначать адекватное и своевременное лечение, считают специалисты.

Исследователи сообщили, что они находятся на стадии подготовки к клиническим испытаниям нового метода.

По материалам <http://www.medicinform.net>

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ СЕЧОСТАТЕВОГО ХЛАМІДІОЗУ АЗАЛІДОМ ТА ІМУНОМОДУЛЯТОРОМ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Т.Є. Дасюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Обґрунтовано доцільність застосування вітчизняного азаліду Азимед та імуномодулятора рослинного походження Манакс в лікуванні хворих на сечостате-вий хламідіоз. Доведено ефективність запропонованого методу на підставі оцінки динаміки клінічних ознак у 112 хворих, тривалості ремісії та аналізу показників прооксидантно-антиоксидантної та імунної систем.

Ключові слова: сечостатевий хламідіоз, азимед, манакс, комплексна диференційована терапія.

ВСТУП

Лікування хворих на сечостате-вий хламідіоз (СХЛ) згідно з сучасними уявленнями базується на загальних принципах комплексної і індивідуалізованої терапії при інфекційних захворюваннях [2,15]. При СХЛ застосовують етіотропну, патогенетичну і симптоматичну терапію. Згідно даних літератури [10,16] лікування хворих з хламідійною інфекцією надзвичайно складна і важка задача. Антибактеріальна терапія є обов'язковою при хламідійній інфекції та є головним компонентом лікування [13]. Не всі антибіотики є ефективними при лікуванні хламідійної інфекції, зокрема пеніциліни, цефалоспори-ни I і II покоління, сульфаніламід-и мають низьку активність до *Chlamydia trachomatis* (Ctr) та можуть сприяти персистенції хламідій [28]. На думку низки авторів [16,17] ідеальний антибактеріальний препарат, що використовується в лікуванні хворих на СХЛ, повинен бути високоефективним до елімінації хламідій, легко проникати всередину

клітини, створювати в клітині концентрацію, достатню для блокування розмноження збудника, зберігатись у клітині та тканинах тривалий час з урахуванням циклу розмноження хламідій, мати низьку токсичність. Не дивлячись на застосування сучасних антихламідійних препаратів, невдачі в лікуванні СХЛ зростають, тому пошук нових підходів до лікування хворих на СХЛ продовжується [3,18,26,27].

Вітчизняні науковці для етіотропного лікування хворих з хламідійною інфекцією застосовують антибіотики тетрациклінового ряду, фторхінолони і макроліди. У зв'язку з низкою соматичних і сезонних протипоказів фторхінолони, як і препарати тетрациклінового ряду, застосовуються все рідше [9,13].

Вважають [10,11], що найбільшу ефективність при хламідійній інфекції мають макроліди. Макроліди блокують синтез білка в клітинах чутливих мікроорганізмів за рахунок зв'язування з каталітичним пептидил-трансферазним центром 50S субодина-

ці. Механізм резистентності до макролідів може формуватись за рахунок *erm*-гена, що кодує метилазу. Інший механізм резистентності обумовлений *mef*-геном, що кодує еф-флюксий білок, який відіграє роль «помпи» при викачуванні Азитроміцину із клітини [3,12,14].

Азитроміцин (*Azithromycinum*) – напівсинтетичний антибіотик, отриманий шляхом ферментації, представник підкласу азалідів, дещо відмінний за структурою від класичних макролідів. За механізмом дії Азитроміцин аналогічний іншим макролітам. Азитроміцин – антибіотик з низькою токсичністю, хорошою біодоступністю і переносимістю, ефективний при лікуванні вагітних, дітей та підлітків, практично не метаболізує в організмі, здатен накопичуватись усередині клітин і повільно виводиться з організму [11,25]. Препарат активно захоплюється фагоцитами і транспортується в джерела інфекційного запалення, де його концентрація на 24-36% вища, ніж в здорових тканинах. Внутрішньоклітинний рівень препарату в 10-100 разів вищий ніж в плазмі крові [7]. Азитроміцин не взаємодіє з системою цитохрому P_{450} , тому його можна призначати в комбінації з іншими протимікробними препаратами [14]. Одноразовий прийом 1,0 г Препарат може бути ефективним при лікуванні свіжого неускладненого хламідійного уретриту або хламідійного цервіциту, але в багатьох хворих через 5 тижнів знову ідентифікують *Ctr* [3,12].

Вітчизняний азитроміцин Азимед (*Azimed*) (1 капсула якого містить Азитроміцина в перерахунку на 100% речовину 0,25 г), володіє широким спектром антимікробної дії. Азимед ефективний етіотропний засіб при лікуванні хворих на СХЛ і його застосування є перспективним з точки зору ефективності лікування, безпеки застосування і фармако-економії [14].

Внутрішньоклітинний збудник з високим тропізмом до епітеліальних клітин здатний персистувати в особливих мембранообмежених зонах епітелію, що є передумовою для виживання в період лікарської терапії

[8]. Це обумовлює застосування не тільки етіотропних, але і патогенетичних засобів [10]. Низка науковців [17,20] констатує, що імуномодулятори, які діють на фагоцитарну ланку імунітету, можна призначати хворим як з виявленими порушеннями імунного статусу, так і з невиявленими, тобто основою для призначення імуномодулятора є клінічна картина. СХЛ необхідно розглядати як системне захворювання і відповідним чином підходити до етіотропної і патогенетичної терапії, навіть коли клінічні прояви обмежуються локальними симптомами зі сторони слизових оболонок [12,16,20].

Манакс (*Manaxx*) – ліофілізований екстракт з кори перуанської лікарської рослини *Uncaria tomentosa* (Willd.)DC (*Uña de Gato*, Кошачий кіготь). 1 таблетка (90 мг) еквівалентна 3000 мг кори *Uncaria tomentosa*. Препарат проявляє імуномодулюючу, протизапальну, антиоксидантну, противірусну, антимуtagenну, знеболюючу, антисептичну, протиалергічну дію, посилює потенцію у чоловіків [5,22].

Лікування хворих на СХЛ залишається актуальною проблемою венерології, не дивлячись на значну кількість публікацій про використання антихламідійних препаратів, схем і методів терапії, відсоток невдач лікування залишається високим, надалі невирішеним є питання щодо вибору імуномодулятора. Тому метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на СХЛ шляхом розробки патогенетично обгрунтованого комплексного індивідуалізованого методу терапії на підставі вивчення стану прооксидантно-антиоксидантної та імунної систем.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У динаміці обстежено і проліковано 112 хворих на СХЛ – 42 (37,5 %) чоловіки і 70 (62,5 %) жінок, віком від 18-ти до 59-ти років. Давність захворювання – від 2-х місяців до 6-ти років. *Ctr* визначали класичним методом Романовського-Гім-

зе та ППФ. Досліджено наявність асоціацій *Ctr* з іншими ІПСШ (*Herpes simplex virus II*, *Cytomegalovirus*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*). Всім хворим проводилось обстеження на сифіліс. Пацієнти з підозрою на сифіліс, ВІЛ/СНІД та гонорею у дане дослідження не включались. Для порівняння особливостей клінічного перебігу СХЛ, лабораторних показників та результатів лікування, обстежені хворі були рандомізовані і розподілені на дві рівнозначні групи. У першу клінічну групу входило 57 (50,9%) пацієнтів, до другої групи – 55 (49,1%) пацієнтів. Третю групу склали 11 практично здорових людей (донорів). Обстежені хворі першої клінічної групи, в залежності від кількості етіологічних чинників, були розподілені на 3 підгрупи – до підгрупи ІА входило 4 (3,6%) пацієнти, в яких ідентифіковано тільки *Ctr*, до підгрупи ІБ – 39 (34,8%) осіб, у яких виявлено два збудника ІПСШ, до підгрупи ІВ – 14 (12,5%) хворих, в яких ідентифіковано три і більше збудників ІПСШ. Хворі другої клінічної групи були розподілені на підгрупи ІІА, ІІБ і ІІВ – підгрупу ІІА склало 3 (2,7%) особи, в яких виявлено хламідійну моноінфекцію, підгрупу ІІБ – 38 (33,9%) пацієнтів, у яких хламідії виявлено в двохкомпонентних асоціаціях з іншими збудниками ІПСШ і підгрупу ІІВ – 14 (12,5%) хворих, в яких ідентифіковано три і більше збудників ІПСШ. Активність ферменту супероксиддисмутази (СОД) визначали за методом С.Чеварі [23], концентрацію α -токоферолу – за методом Р.Ч. Черняускене і співавт. [24], рівень вільнорадикальних процесів – за вмістом сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-сполуки) за методикою Р.А. Тімірбулатова [21]. Концентрацію цитокінів у сироватці крові визначали твердофазним імуноферментним методом подвійних антитіл (набори реагентів ProCon TNF α , ProCon INF- γ ООО «Протеиновый контур», Росія, Санкт-Петербург) за стандартною методикою.

Збір необхідної інформації здійснювався шляхом вкопіювання з медичної до-

кументації. Для оптимізації роботи нами було розроблено спеціальні таблиці в програмі Microsoft Excel (яка входить до пакету Microsoft Office), у які вносились зібрані первинні дані. Відтак дана програма слугувала базовою програмною платформою, у якій здійснювались основні розрахунки. Більш складні математичні розрахунки нами робились в програмі Statistica. Першочергово нами було визначено чи отримані вибіркові сукупності є достатніми за обсягом та який характер розподілу даних є для них притаманним [4,19]. Проведені розрахунки засвідчили, що кількість спостережень є достатньою, а відтак отримані результати можна буде перенести на генеральну сукупність з вірогідністю помилки менше 5% ($p < 0,05$). Характер розподілу отриманих варіаційних рядів було перевірено за допомогою критерію Шапіро-Франсія, який засвідчив нормальний (гаусівський) характер розподілу даних. При виконанні статистичної обробки отриманих даних було застосовано наступні методи: аналіз варіаційних рядів – розрахунок середнього арифметичного та його середнього квадратичного відхилення ($M \pm m$); проведення оцінки вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах. Для проведення оцінки вірогідності різниці отриманих результатів у аналізованих групах використовувався критерій Стюдента. Даний метод був обраний з-поміж інших тому, що розподіл у порівнюваних групах був гаусівським, а у процесі аналізу порівнювались поміж собою лише дві групи спостережень, що власне і є вимогами до застосування даного методу для оцінки вірогідності різниці отриманих результатів [6]. Оскільки сумарне число спостережень у порівнюваних групах було як і більше, так і менше 30, то оцінка отриманих результатів t-критерію відбувалась шляхом їх порівняння з табличними значеннями [1]. Адекватність та вірогідність опрацьованих математичних моделей проводилась за допомогою критерію Фішера (шляхом порівняння з табличним значенням для відповідного числа ступенів свободи).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При призначенні диференційованої (індивідуалізованої) терапії ми використовували лікарські засоби, які були необхідні конкретному хворому в залежності від локалізації запального процесу, характеру патологічних змін, що виникли протягом захворювання, і загального стану організму. Терапія включала корекцію імунної системи, фізіотерапевтичне лікування, боротьбу із супутніми захворюваннями, застійними явищами в тазових органах, фармакологічний захист печінки.

У зв'язку з тим що *Ctr* є внутрішньоклітинним паразитом, для лікування хворих на СХЛ необхідно призначати антибіотик з високою активністю, який здатний стабільно і тривалий час накопичуватись усередині клітини у високих концентраціях. Крім того ми враховували, що в більшості випадків матеріальні можливості пацієнтів не дозволяють їм придбати дорогі імпорتنі лікарські засоби. Тому нами проводився підбір антибіотика, кошторисна вартість якого була б доступна для пацієнтів і одночасно дозволяла б досягти високого терапевтичного ефекту. Препаратом вибору був вітчизняний антибіотик Азимед. В залежності від важкості перебігу захворювання, починаючи з 3-го і по 13-17-ий день лікування, пацієнти обох клінічних груп перорально приймали антибіотик Азимед: по 1,0 г у третій день лікування і по 0,5 г через день починаючи з 5-го дня по 13-17-ий день лікування.

Хламідійна інфекція характеризується тим, що з однієї сторони збудник СХЛ здатний викликати імунопатологічні порушення, а з іншої – інфекція перебігає на фоні зниження імунологічної реактивності населення. Відомо, що імуномодулятори, які діють на фагоцитарну ланку імунітету, можна призначати хворим як з виявленими, так і з невиявленими порушеннями імунного статусу, і для активації антихламідійного імунітету краще застосовувати імуномодулятори, що впливають на клітини моноцитарно-макрофагальної системи. Тому препаратом

вибору при лікуванні хворих на СХЛ, які входили до першої клінічної групи, був імуномодулятор рослинного походження Манакс. Препарат Манакс призначався з 1-го дня лікування пацієнтам першої клінічної групи перорально по 1-2 табл. (90-180 мг) 3 рази на добу за 30-40 хв до вживання їжі протягом 10-30 днів.

Для нормального функціонування ферментів антиоксидантної системи захисту необхідні мікроелементи зокрема Fe, Cu, Zn тощо. Тому з метою корекції виявлених порушень у комплексній терапії СХЛ доцільно призначати полівітамінні препарати, що містять мікроелементи, зокрема залізо, цинк та інші. Враховуючи вищеприведене хворим обох груп спостереження призначали препарат Дуовіт по 1 драже червоного і по 1 драже синього кольору 1 раз на добу (після сніданку). У зв'язку з тим, що при хламідійній інфекції у хворих спостерігається зростання інтенсивності ПОЛ, нами була розроблена і запропонована методика диференційованого підходу до призначення антиоксидантів. Адже безконтрольна терапія антиоксидантами, не завжди виправдана, а часом і шкідлива. На підставі експериментальних даних виявлених змін обмінних процесів у хворих на СХЛ ми індивідуалізовано призначали альфа-Токоферол. Пацієнтам з мікстинфекцією індивідуально призначалося відповідне лікування.

Для фармакологічної корекції порушених функцій печінки застосовували гепатопротектор Карсіл перорально по 2 драже 3 рази на добу. При важких формах захворювання дозу подвоювали. Якщо в процесі лікування СХЛ розвивались алергічні реакції, то патогенетична терапія включала призначення препарату Дезлоратадин по 1 таблетці (5 мг) 1 раз на добу. Тривалість лікування визначалася важкістю перебігу захворювання. У випадку розвитку вторинного генітального кандидозу і дизбактеріозу у лікувальний комплекс включався протигрибковий препарат Натаміцин 1 табл. 4 рази на добу протягом 10 днів, крім того жінкам – по 1 свічці на ніч до 10 днів, чоловікам – 2 % крем до

12 днів. При гострих хламідійних уретритах місцеві маніпуляції не проводились. При підгострих і хронічних запальних захворюваннях сечостатевої системи проводили промивання почергово розчинами перманганату калія (1:8000-1:10000), етакридину (1:1000), фурациліну (1:5000) щоденно 1 раз на добу протягом 5-10 днів. У випадках торпідного перебігу захворювання щоденно проводили інстиляції в сечовидільний канал 2-3% розчину димексиду з тетрацикліном (100000 ОД/мл). При наявності м'якого інфільтрату в сечовидільному каналі проводили інстиляції 2% розчинів протарголу або колларголу через день. При наявності перехідного і твердого інфільтрату проводили бужування. Всім обстеженим хворим на період лікування рекомендувалось притримуватись режиму, який включав заборону вживання алкогольних напоїв і гострої їжі. Всім пацієнтам заборонялось на термін лікування статеве

життя як з епідеміологічних міркувань, так і з метою надання спокою ураженим органам. Рекомендувалось також підтримання гігієни статевих органів.

Як відомо, критеріями вилікування є зникнення клінічних проявів захворювання і елімінація збудника. Контрольне обстеження проводилось через 2, 6 та 12 міс після закінчення лікування. Для вивчення ефективності запропонованої схеми лікування хворих на СХЛ проведено клінічний та лабораторний контроль вилікування всіх 112 пацієнтів через 2 міс після лікування. Для вивчення віддалених результатів другий контроль було проведено 105 (93,8%) пацієнтам через 6 міс після закінчення курсу терапії та третій контроль – 16 (14,3%) пацієнтам через 1 рік. Результати клінічного і мікробіологічного ефекту лікування хворих на СХЛ першої та другої клінічних груп наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Клінічний і мікробіологічний ефект лікування хворих на СХЛ першої та другої клінічних груп

Клінічна група	Контроль через	Обстежено хворих	Позитивний клінічний ефект		Хламідії не виявлені	
			Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
Перша	2 міс	57	56	98,3	56	98,3
	6 міс	54	53	98,2	52	96,3
	1 рік	9	9	100	9	100
Друга	2 міс	55	52	94,6	51	92,7
	6 міс	51	47	92,2	46	90,2
	1 рік	7	7	100	7	100

Обстеження пацієнтів через 2 міс (перший контроль) показало, що у першій клінічній групі до якої входило 57 (50,9%) хворих, було досягнуто етіологічне вилікування у 56 (98,3%) осіб. Серед 55 (49,1%)

пацієнтів другої клінічної групи мікробіологічний ефект лікування зафіксований у 51 (92,7%) особи. Хворим, у яких при лабораторному дослідженні в аналізах виділень виявлено хламідії призначено додат-

ковий курс лікування. Крім етіологічного вилікування важливе значення приділялось клінічному одужанню хворих на СХЛ. У першій клінічній групі 56 (98,3%) пацієнтів вважали себе практично здоровими. У 1 хворої з діагнозом сальпінгофорит і з тривалістю захворювання більше 3 років, яка входила до першої клінічної групи, спостерігались клінічні прояви у вигляді печії, болю та виділень із сечостатевого органу і при мікробіологічному дослідженні виявлено *Стр.* У другій клінічній групі 3 (5,4%) хворих вказували на незначне, періодичне відчуття свербіжу і печії в уретрі та слизові виділення з уретри, а 52 (94,6%) хворих вважали себе практично здоровими. Після другого контролю (через 6 міс після лікування) ефективності лікування позитивний клінічний ефект відзначено у 53 із 54 обстежених пацієнтів першої клінічної групи і складає 98,2%. Мікробіологічний ефект лікування складає 96,3% – *Стр* виявлено у 1 пацієнта з ознаками запалення сечостатевого органу (свербіж, біль, виділення) та 1 хворої, у якої не було суб'єктивних скарг і при огляді не виявлено об'єктивних клінічних ознак. У хворих другої клінічної групи після другого контролю через 6 міс після лікування позитивний клінічний ефект відзначено у 47 із 51 обстежених хворих (92,2%), мікробіологічний ефект лікування – у 46 (90,2%) осіб. За даними третього контролю (через 1 рік) у всіх 16 із обстежених пацієнтів, що залишилися у групі спостереження, не виявлено *Стр*, не зареєстровано жодного випадку істотного ускладнення, пов'язаного із проведеною терапією.

У результаті дослідження виявлено, що патогенетично відреагували такі показники біохімічного та імунного дослідження сироватки крові, як: СОД, α -токоферол, ТБК-позитивні продукти, ІФН- γ , ФНП- α (табл. 2).

Активність СОД після лікування зростала у підгрупах першої клінічної групи в 1,5-1,6 рази, другої клінічної групи – в 1,3 рази порівняно з показниками в аналогічних підгрупах до лікування ($p < 0,01$). Порівняльні ре-

зультати рівня α -токоферолу після лікування з показниками в аналогічних підгрупах до лікування свідчать про достовірне підвищення цього показника в обох клінічних групах (в першій групі в 1,3 рази, $p < 0,01$; в другій – в 1,2-1,3 рази, $p < 0,01$). Після лікування рівень ТБК-позитивних продуктів знизився в підгрупах першої клінічної групи в 1,3 рази ($p < 0,01$), другої – в 1,1 рази ($p < 0,01$) порівняно з показниками в аналогічних підгрупах до лікування. Рівень ІФН- γ після лікування був вищим в 1,6-1,9 разів у підгрупах першої клінічної групи та в 1,2-1,3 рази другої групи порівняно з показниками аналогічних підгруп до лікування ($p < 0,01$). Порівняльні результати показників рівня ФНП- α , у обстежених хворих до лікування з показниками аналогічних підгруп, отриманими після лікування, свідчать про зниження цього показника в 1,3-1,8 разів у пацієнтів першої клінічної групи та в 1,2-1,6 рази у хворих другої групи ($p < 0,01$).

Порівняльні результати показників лабораторних досліджень у хворих другої групи з аналогічними підгрупами першої клінічної групи наведено в табл. 3.

У хворих першої клінічної групи активність СОД вища в 1,2-1,3 рази ($p < 0,01$), концентрація α -токоферолу вища в 1,03-1,09 рази ($p < 0,01$), рівень ТБК-позитивних продуктів нижчий в 1,1-1,2 рази ($p < 0,01$), продукція ІФН- γ вища в 1,2-1,5 рази ($p < 0,01$), рівень ФНП- α нижчий в 1,1 рази ($p < 0,05$) порівняно з хворими другої клінічної групи. Враховуючи дані наших досліджень, ми прийшли до висновку, що визначення таких показників як активність СОД, рівня α -токоферолу, вмісту ТБК-позитивних продуктів, продукції ІФН- γ та ФНП- α в сироватці крові хворих на СХЛ є доцільним для характеристики і прогнозування клінічного перебігу патологічного процесу та в динаміці лікування і має практичне значення. Отже, аналіз ефективності лікування хворих на СХЛ показав, що запропонована комплексна індивідуалізована терапія є високоефективною і безпечною терапевтичною схемою лікування хламідійної інфекції.

**Порівняльні результати показників лабораторних досліджень
в обстежених хворих до і після лікування(M ± m)**

Показник		Перша клінічна група (n =57)				Друга клінічна група (n = 55)				Контроль на група (n=11)
		Підгрупа IA (n=4)	Підгрупа IB (n=39)	Підгрупа IB (n=14)	Підгрупа IIA (n=3)	Підгрупа IIB (n=38)	Підгрупа IIB (n=14)			
СОД, ум.од.	До лікування	35,8±0,9	33,7±1,4	32,7 ±1,5		36,0±0,5	33,9±1,4	32,5±1,6	57,3±1,4	
	Після лікування	55,1±1,0**#	54,6±1,9**#	53,6±1,7**#		47,7±0,9**#	44,0±2,1**#	40,5±2,0**#		
α-Токоферол, мкмоль/л	До лікування	17,6±0,8	17,0±2,2	16,3 ±1,6		17,8±0,7	17,4±2,1	16,5±1,9	21,4 ±1,9	
	Після лікування	23,1±0,2*#	22,8±1,9*#	21,6 ±1,8#		21,3 ±0,3#	22,1±2,6#	20,6±1,6#		
ТБК- позитивні продукти, мкмоль/мл	До лікування	126,3±2,0	129,3±3,1	133,2±3,4		125,9±1,9	129,0±3,5	132,8 ±3,0	97,9±2,8	
	Після лікування	100,8 ±1,5 *#	102,8 ±2,4**#	104,7 ±2,2 **#		115,4 ±1,9** #	117,7±2,9 **#	118,9 ±2,7 **#		
ІФН-γ, пкг/мл	До лікування	13,3±0,5	11,3±2,0	9,9 ±1,4		13,4±0,9	11,5±2,8	10,3±1,7	21,7±1,1	
	Після лікування	21,0±0,4#	20,4±1,1**#	18,8±0,9**#		17,2±0,5**#	14,3±1,7**#	13,0±1,2**#		
ФНП-α, пкг/мл	До лікування	22,8±0,8	27,8±2,4	34,2 ±2,5		23,0±0,9	28,2 ±2,6	34,2 ±2,2	17,8±0,8	
	Після лікування	18,1 ±0,7#	18,9 ±1,8*#	19,0 ±1,9*#		19,5±0,7**#	20,1±1,9**#	20,8±2,3**#		

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою
2. ** - $p < 0,01$ порівняно з контрольною групою
3. # - $p < 0,01$ порівняно з показниками до лікування.

Порівняльні результати показників лабораторних досліджень після лікування у хворих другої групи з аналогічними підгрупами першої клінічної групи ($M \pm m$)

Показник	Обстежені пацієнти (n = 112)					
	Перша клінічна група (n=57)			Друга клінічна група (n = 55)		
	Підгрупа ІА (n=4)	Підгрупа ІБ (n=39)	Підгрупа ІВ (n=14)	Підгрупа ІІА (n=3)	Підгрупа ІІБ(n=38)	Підгрупа ІІВ(n=14)
СОД, ум.од.	55,1 $\pm$ 1,0	54,6 $\pm$ 1,9	53,6 $\pm$ 1,7	47,7 $\pm$ 0,9**	44,0 $\pm$ 2,1**	40,5 $\pm$ 2,0**
α -Токоферол, мкмоль/л	23,1 $\pm$ 0,2	22,8 $\pm$ 1,9	21,6 $\pm$ 1,8	21,3 $\pm$ 0,3**	22,1 $\pm$ 2,6**	20,6 $\pm$ 1,6
ТБК-позитивні продукти, мкмоль/мл	100,8 $\pm$ 1,5	102,8 $\pm$ 2,4	104,7 $\pm$ 2,2	115,4 $\pm$ 1,9**	117,7 $\pm$ 2,9**	118,9 $\pm$ 2,7**
ІФН- γ , пкг/мл	21,0 $\pm$ 0,4	20,4 $\pm$ 1,1	18,8 $\pm$ 0,9	17,2 $\pm$ 0,5**	14,3 $\pm$ 1,7**	13,0 $\pm$ 1,2**
ФНП- α , пкг/мл	18,1 $\pm$ 0,7	18,9 $\pm$ 1,8	19,0 $\pm$ 1,9	19,5 $\pm$ 0,7*	20,1 $\pm$ 1,9*	20,8 $\pm$ 2,3*

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ порівняно з показником аналогічної підгрупи першої клінічної групи
2. ** - $p < 0,01$ порівняно з показником аналогічної підгрупи першої клінічної групи

ВИСНОВКИ

1. Ефективність запропонованого лікування хворих на СХЛ шляхом комплексної індивідуалізованої терапії із застосуванням вітчизняного азаліду Азимед та імуномодулятора рослинного походження Манакс є ви-

щою, ніж у лікуванні з використанням тільки антибіотикотерапії.

2. Отримані результати досліджень дають підстави рекомендувати вищенаведені схеми для широкого практичного застосування в лікуванні хворих на СХЛ, що буде мати важливе медико-соціальне значення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біостатистика / наук. ред. В.Ф. Москаленко. – К.: Книга плюс. – 2009. – 184 с.
2. Бондаренко Г.М. Комплексное лечение урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекции / Бондаренко Г.М., Никитенко И.Н. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – Т. 39, № 4. – С. 92-97.
3. Бондаренко Г.М. Применение хемомицина в лечении урогенитального хламидиоза / Бондаренко Г.М., Мавров Г.И., Ярошенко А.А. // Дерматологія та венерологія. – 2007. – Т. 37, № 3. – С. 44-48.
4. Власов В.В. Эпидемиология в современной России / Власов В.В. // Международный журнал медицинской практики. – 2001. – № 2. – С. 27-31.
5. In vitro вплив манаксу на експресію про- та анти-апоптотичних маркерів лімфоцитів периферичної крові у здорових і хворих з хронічними сечостатевими інфекціями / Драннік

Г.М., Порошина Т.В., Кологрімова В.В. [та ін.] // Імунологія та алергологія. – 2006. – № 4. – С. 76-79.

6. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. // Пер. с англ. – Москва: Практика. – 1998. – 459 с.

7. Зарецкая И. Азитромицин – перспективный макролид в терапии токсоплазмоза / Зарецкая И. // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – Т. 13, № 4. – С. 64-66.

8. Исследование клинической эффективности и безопасности препаратов «Азимед» и «Орнизол» в лечении неспецифических воспалительных заболеваний мочеполовой сферы у супружеской пары / Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Мельников С.Н., Корниенко А.М. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2007. – Т. 26, № 3. – С. 106-114.

9. Лечение уретрального синдрома у пациентов с инфекциями, передающимися половым путем / Бондаренко Г.М., Никитенко И.Н., Кочетова Н.В., Тесленко С.В. // Дерматологія та венерологія. – 2010. – Т. 48, № 2. – С. 84-88.

10. Луценко Н.Н. Кларитромицин в лечении больных с урогенитальными микст-инфекциями / Луценко Н.Н., Козлов П.В. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – Т. 33, № 2. – С. 110-113.

11. Маврова Д.И. Применение антибиотиков группы макролидов для лечения беременных и детей с хламидийной инфекцией / Маврова Д.И. // Дерматологія та венерологія. – 2005. – Т. 29, № 3. – С. 37-41.

12. Мавров Г.И. Лечение хламидиоза (подходы к антибактериальной терапии) / Мавров Г.И., Чинов Г.П. // Здоровье мужчины. – 2005. – №3. – С. 173-182.

13. Мавров Г.И. Новый фторхинолон моксифлоксацин в лечении хламидийной инфекции (обзор литературы и собственные исследования) / Мавров Г.И., Чинов Г.П. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. – № 4. – С. 95-102.

14. Мавров Г.И. Оценка эффективности и особенности применения препарата Азимед[®] в лечении урогенитального хламидиоза / Мавров Г.И., Чинов Г.П. // Здоровье мужчины. – 2007. – Т. 22, № 3. – С. 152-154.

15. Мавров Г.И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика: Монография. – К., 2006. – 524 с.

16. Мавров Г.И. Этиотропная терапия хламидийных инфекций / Мавров Г.И. // Мистецтво лікування. – 2005. – Т. 022, № 6. – С. 48-55.

17. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Руководство для врачей, интернов и студентов / Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.

18. Мавров И.И. Хламидийная инфекция: клинические проявления и характер осложнений / Мавров И.И., Мальцева Т.В. // Дерматологія та венерологія. – 2005. – Т. 30, № 4. – С. 42-45.

19. Минцер О.П. Организация и логика завершения статистического исследования в медицине / О.П. Минцер // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2001. – № 4. – С. 74-78.

20. Патогенетична терапія хворих на резистентний герпес, хламідіоз та сифіліс шляхом регулювання цитокінового профілю: метод. рекомендації / Мавров Г.І., Бондаренко Г.М., Чинов Г.П. та ін.; – К., 2005. – 23 с.

21. Тимирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. // Лабораторное дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.

22. Фролов В.М. Манакс – новый иммуоактивный препарат природного происхождения та його використання в клінічній практиці / Фролов В.М., Драннік Г.М. // Український медичний альманах. – 2003. – Т. 6, № 1. – С. 140-143.

23. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. // Лабораторное дело. – 1991. – № 1. – С. 9-13.

24. Черняускене Р.Ч. Одновременное флюорометрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови / Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. // Лабораторное дело. – 1984. – № 6. – С. 362-365.

25. An observation cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy / Rahangdale L., Guerry S., Bauer M. [et al.] // Sexually Transmitted Diseases. – 2006. – Vol. 33, № 2. – P. 106-110.

26. High incidence of new sexually transmitted infections in the year following a sexually transmitted infection: a case for rescreening / Peterman T.A., Tian L.H., Metcalf C.A. [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2006. – Vol. 145, № 8. – P. 564-572.

27. Horner P. The case for further treatment studies of uncomplicated genital Chlamydia trachomatis infection / Horner P. // Sexually Transmitted Infections. – 2006. – Vol. 82, № 4. – P. 340-343.

28. Wagenlehner F.M. Chlamydial infections in urology / Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G. // World Journal of Urology. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 4-12.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ЛЕЧЕНИЯ
УРОГЕНИТАЛЬНОГО
ХЛАМИДИОЗА
АЗАЛИДОМ И
ИММУНОМОДУЛЯТОРОМ
РАСТИТЕЛЬНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

Т.Е. Дасюк

Резюме. Обосновано целесообразность применения отечественного азалида Азимед и иммуномодулятора растительного происхождения Манакс в комплексном дифференцированном лечении больных на урогенитальный хламидиоз. Доказана эффективность предложенного метода на основании оценки клинических признаков, продолжительности ремиссии и анализа показателей прооксидантно-антиоксидантной и иммунной систем.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, азимед, манакс, комплексная дифференцированная терапия.

**EFFICACY OF
UROGENITAL
CHLAMYDIOSIS
COMBINED TREATMENT
USING ORAL AZALIDE
AND IMMUNOMODULATOR
OF HERBAL ORIGIN**

T.Ye. Dasyuk

Resume. The usage of home-produced azalide Azimed combined with immunomodulator of herbal origin Manaxx in the treatment of patients with urogenital chlamydiosis is validated. The efficiency of the proposed method is based on an assessment of the dynamics of clinical symptoms in 112 patients, the duration of remission and analysis of prooxidant-antioxidant and immune system factors levels.

Key words: urogenital chlamydiosis, azimed, manaxx, combined differentiated therapy

ДО ПИТАННЯ ПРО СТАН СПОЛУЧНОТКАНИННОГО ОБМІНУ ПРИ ТРИВАЛІЙ ЦИТОСТАТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ТЯЖКІ ХРОНІЧНІ ДЕРМАТОЗИ

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, Г.К. Кондакова

ДУ „Інститут дерматології та венерології НАМН України”

Резюме. У статті наведено дані про стан сполучнотканинного обміну у хворих на артропатичний псоріаз, що одержували довготривалу терапію метотрексатом. Зазначене лікування у частині випадків негативно позначається на процесах деструкції в кістковій та хрящовій тканині та порушенні мінерального обміну, що потребує медикаментозної корекції.

Ключові слова: артропатичний псоріаз, метотрексат, сполучнотканинний обмін, мінеральний обмін.

ВСТУП

В останні часи з розвитком сучасної фармації та фармакології чимало тяжких фатальних хвороб виліковуються завдяки використанню препаратів імуносупресивної цитостатичної дії. Підвищення ефективності лікування досягнуто завдяки інтенсифікації режимів терапії. Проте довготривала імуносупресивна терапія має чисельні побічні ефекти, вираженість яких залежить від препарату, його загальної та сумарної дози, а також від тривалості лікування [1].

Щорічно більше 1 млн. осіб страждають від побічних ефектів фармакотерапії і близько 180 000 – вмирають від них [2]. Економічний збиток складає понад 136 млрд. доларів США на рік [3].

Підвищення ефективності терапії хворих на тяжкі хронічні дерматози шляхом призначення удосконалених схем базової терапії, що запобігають розвитку ускладнень

і побічних ефектів у процесі довготривалої терапії, є на теперішній час актуальним питанням сучасної медицини.

Тому метою нашого дослідження було вивчити стан сполучнотканинного обміну у хворих на артропатичний псоріаз (АП) у процесі довготривалої терапії метотрексатом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було залучено 68 осіб, які страждали на АП (20 жінок та 48 чоловіків) віком від 30 до 60 років.

Високу активність запального процесу було відмічено у 60,3 % (41 особа), середню – у 39,7 % (27 осіб). Тривалість захворювання складала від 5 до 18 років.

Усім хворим проводили загальне клініко-лабораторне дослідження, динамічне рентгенологічне дослідження периферичних суглобів та суглобів кісток тазу. Для оцінки

структурно-функціонального стану кісткової тканини використовували комп'ютерну рентгеностеоденситометрію [4, 5].

Досліджували біохімічні параметри кісткового метаболізму: загальний кальцій комплексометричним методом, неорганічний фосфор сироватки крові та сечі за відновленням фосфорно-молібденової кислоти, активність лужної фосфатази (ЛФ) та її кісткового ізоферменту за гідролізом Р-нітрофенілфосфату, кислоти фосфатази [4].

Лабораторну активність запального процесу оцінювали за наявністю в сироватці крові підвищеної кількості сіалових кислот (СК), глікопротеїнів (ГП), стан сполучнотканинного обміну за динамікою хондроїтинсульфатів (ХСТ), сульфатованих загальних глікозаміногліканів (ГАГ_с) та їх фракцій [6].

Динаміку шкірного процесу оцінювали за індексом PASI. Стан опорно-рухового апарату (ОРА) в динаміці спостереження визначали за бальною оцінкою ранкової скутості, больового, суглобного індексів та функціональної недостатності від 0 – до 3 балів, де: 0 балів – відсутність ознаки; 1 бал – незначна виразність ознаки; 2 бали – помірна виразність ознаки; 3 бали – значна виразність ознаки [7].

Порівняння показників хворих до та після лікування, а також між терапевтичними групами проводили за параметричним критерієм Стюдента-Фішера [8].

Метотрексат використовували в комплексній терапії пацієнтам, у яких в анамнезі був відсутній вірусний гепатит, які не скаржилися на болі в ділянці печінки і при клініко-лабораторному обстеженні не мали ознак ураження гепато-біліарної системи.

Метотрексат призначали за інтермітуючою схемою по 5 мг через 12 годин 3 рази поспіль, один раз на тиждень протягом 3 – 4 тижнів з наступним призначенням по 7,5 мг (2,5 мг 3 рази на день) 1 раз на тиждень. Тривалість лікування залежала від переносимості препарату, а також від форми та ступеня тяжкості захворювання. У комплексному лікуванні цієї групи пацієнтів обов'язково використовували гепатотропні препарати

і антиоксиданти, а саме тіотриазолін 2,5 % по 2,0 мл внутрішньом'язово щодня протягом 20 днів, есенціале по 5,0 мл внутрішньовенно щодня протягом 10 днів та по 1 капсулі 3 рази на день протягом 20 днів, гептрал по 0,4 г внутрішньовенно від 5 до 10 ін'єкцій поспіль та внутрішньо по 0,4 г 3 рази на день до 3 – 4 тижнів, гепабене по 1 таблетці 3 рази на день, карсил по 1 таблетці 3 рази на день курсом.

Терапія проводилася під контролем показників крові та функціональних проб печінки. При клініко-біохімічному спостереженні у хворих не відмічено ускладнень з боку кишково-шлункового тракту та гепатобіліарної системи.

Досліджуваних хворих було поділено на групи. До I групи увійшли 27 осіб, що страждали на АП середнього ступеня тяжкості, до II групи – тяжкого ступеня (n = 41). Пацієнтам I та II груп у комплексному лікуванні використовували метотрексат. III групу склали пацієнти з АП (n = 30), що одержували традиційну терапію. Пацієнти досліджуваних груп були репрезентативні за віком та статтю захворювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У процесі дослідження встановлено, що середнє значення виразності больового синдрому у хворих досліджуваних груп було зменшене, причому у хворих I і II груп, які одержували в комплексному лікуванні метотрексат, відмічалася достовірне зниження больового індексу, тоді як у пацієнтів контрольної групи цей показник зменшився лише на 17,2 %. У результаті комплексного лікування з використанням метотрексату в пацієнтів I та II груп відмічено позитивне та більш інтенсивне вірогідне зниження всіх параметрів клінічних проявів ураження ОРА. У пацієнтів контрольної групи зменшення цих показників було більш повільним і не набувало вірогідних відмінностей.

Пацієнтам, що мали виразний больовий синдром, у комплексну терапію включали нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

У залежності від його ступеня виразності використовували різні методи введення (від локального до системного) та форми (від засобів зовнішнього застосування до внутрішньом'язового та ректального). При спондилоартритах НПЗЗ комбінували зі спазмолітиками центральної дії (мідокалмом або сирдалудом). Із НПЗЗ застосовували ті, що виказують нейтральну дію на процеси біосинтезу гіалінового хряща, зокрема диклофенак, парацетамол, німесулід, мелоксикам, ксефокам, целебрекс.

У комплексній терапії використовували фізіотерапевтичні методи.

Аналіз результатів показників сполучкотканинного обміну в досліджуваних групах показав, що до лікування в I та II групах відмічалось вірогідне підвищення концентрації СК у сироватці крові ($2,33 \pm 0,12$ та $2,84 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,05$) порівняно з цим показником практично здорових осіб ($2,0 \pm 0,03$ ммоль/л) та концентрації ГП ($0,49 \pm 0,03$ та $0,66 \pm 0,04$ г/л відповідно, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою ($0,425 \pm 0,005$ г/л).

Значно підвищені до лікування зазначені показники свідчать про наявність запальних процесів у обстежуваних хворих, причому ступінь запальних проявів у хворих II групи на 25,8 % вища, ніж у I.

У динаміці спостереження після проведеного курсу комплексного лікування з використанням метотрексату нами відмічено вірогідне зниження СК у I групі (від $2,3 \pm 0,12$ до $2,2 \pm 0,13$ ммоль/л, $p < 0,05$). У II групі (в осіб із тяжким ступенем АП) концентрація СК не змінилась. Рівень ГП у сироватці крові вірогідно зменшився як у пацієнтів I групи (від $0,49 \pm 0,03$ до $0,43 \pm 0,06$ г/л, $p < 0,05$), так і II (з $0,66 \pm 0,04$ до $0,58 \pm 0,05$ г/л, $p < 0,05$). Однак у осіб II групи він не досяг

значення цього показника контрольної групи ($0,425 \pm 0,005$ г/л).

При оцінці концентрації ХСТ у сироватці крові в досліджуваних групах встановлено, що цей показник до лікування в обох групах був вірогідно підвищеним: у пацієнтів I групи на 140 %, II групи – на 154 %.

Після лікування відмічалось в пацієнтів I групи вірогідне зменшення рівня ХСТ у сироватці крові (з $0,240 \pm 0,032$ до $0,197 \pm 0,029$ г/л, $p < 0,05$), котре не досягало рівня значення цього показника в контрольній групі ($0,076 \pm 0,004$ г/л). У II групі цей показник після лікування опинився підвищеним на 5,2 %, що можна трактувати як початкові дегенеративно-дистрофічні зміни в суглобах, що розвилися в процесі лікування цитостатиками.

При оцінці вмісту ГАГ_с у сироватці крові у пацієнтів усіх груп встановлено, що рівень загальних ГАГ_с не відрізнявся від значень контрольної групи як до, так і після лікування, тоді як оцінка по фракціях ГАГ_с до лікування виявила вірогідне підвищення рівня I фракції ГАГ_с, що характеризує підвищений вміст хондроїтин-6-сульфатів (Х6С), та односпрямоване вірогідне зниження II фракції (хондроїтин-4-сульфатів – Х4С) та III (кератансульфати) (табл. 1). Після проведеного курсу лікування дисбаланс по фракціях ГАГ_с був незначно зменшеним, але показники по фракціях не досягали рівня значень контрольної групи. Тобто метотрексат виказує поряд з протизапальною дією, що підтверджується вірогідним зниженням рівня СК та ГП, негативний вплив щодо дегенеративно-дистрофічних процесів, у деяких випадках посилюючи їх, про що свідчить динаміка вмісту ХСТ та дисбаланс ГАГ по фракціях у сироватці крові досліджуваних пацієнтів.

**Динаміка показників ГАГ_с у хворих на АП
у процесі тривалого лікування метотрексатом**

Показники	І група, n = 27		ІІ група, n = 41		ІІІ група (контроль), n = 30
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ГАГ _с , у.о.	12,1 ± 0,4 3	11,3 ± 0,5 3	13,3 ± 0,5 1, 2	12,8 ± 1,1	12,1 ± 0,96
І фракція ГАГ _с , у.о.	8,1 ± 0,3 3, 4, 5	7,8 ± 0,3 3, 4, 5	9,0 ± 0,4 1, 2, 5	8,9 ± 0,4 1, 2, 5	5,85 ± 0,47 1, 2, 3, 4
ІІ фракція ГАГ _с , у.о.	2,3 ± 0,2 3, 4, 5	2,0 ± 0,2 3, 4, 5	3,2 ± 0,3 1, 2	2,9 ± 0,3 1, 2, 5	3,90 ± 0,43 1, 2, 4
ІІІ фракція ГАГ _с , у.о.	1,6 ± 0,1 4, 5	1,5 ± 0,1 3, 4, 5	1,9 ± 0,2 2, 5	1,9 ± 0,1 1, 2, 5	2,8 ± 0,29 (2,50 – 3,10) 1, 2, 3, 4

Примітка. ¹ – відмінності достовірні ($p < 0,05$) порівняно з показником І групи до лікування; ² – відмінності достовірні ($p < 0,05$) порівняно з показником І групи після лікування; ³ – відмінності достовірні ($p < 0,05$) порівняно з показником ІІ групи до лікування; ⁴ – відмінності достовірні ($p < 0,05$) порівняно з показником ІІ групи після лікування; ⁵ – відмінності достовірні ($p < 0,05$) порівняно з показником ІІІ групи

При оцінці активності ЛФ у пацієнтів обох груп до лікування виявлено вірогідне підвищення вмісту ЛФ (4972 ± 572 , 3036 ± 579 нмоль/с·л відповідно, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою ($1729,0 \pm 85,0$ нмоль/с·л), зниження її кісткового ізоферменту ($417,1 \pm 55,4$, $389 \pm 44,4$ нмоль/с·л відповідно, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою ($640,5 \pm 41,3$ нмоль/с·л).

Після проведеного курсу лікування відмічено вірогідне зниження активності ЛФ у пацієнтів обох груп ($2103,5 \pm 199,6$ та $1901,5 \pm 219,2$ нмоль/с·л, $p < 0,05$), котре не досягло рівня контрольної групи ($1702,0 \pm 85,0$ нмоль/с·л), що стосується її кісткового ізоферменту, то після лікування з використанням метотрексату рівень кісткової фракції зменшився як у пацієнтів із середньотяжким, так і тяжким ступенем тяжкості на 21,5 % та 19,5 % відповідно.

Одержані результати підтверджують дані науковців щодо руйнівної дії на кісткову тканину цитостатиків. Підтвердженням цього є підвищена добова екскреція оксипро-

ліну у хворих обох груп. Так, до лікування в І групі екскреція оксипроліну становила $32,9 \pm 2,6$ мг/доб., у ІІ групі – $39,0 \pm 6,4$ мг/доб., що було вірогідно вище за норму ($25,0 \pm 1,4$ мг/доб., $p < 0,05$) та свідчило про наявність деструктивних процесів у сполучній тканині, переважно кістковій. Використання в комплексному лікуванні метотрексату сприяє підвищенню екскрецію метаболіту колагену – оксипроліну, що може свідчити про підсилення процесів деструкції у сполучній тканині, що підтверджується вірогідним збільшенням вмісту оксипроліну після лікування як у І, так і у ІІ групах на 8 % та 30,4 % відповідно.

Підвищена екскреція уронових кислот у пацієнтів обох груп до лікування ($6,4 \pm 0,7$ та $6,4 \pm 0,8$ мг/доб. відповідно, $p < 0,05$) порівняно з цим показником контрольної групи ($4,5 \pm 0,6$ мг/доб.) характеризує наявність дегенеративно-дистрофічних змін у кістковій тканині пацієнтів із тяжким та середнім ступенями тяжкості АП. Після лікування цей показник у І групі вірогідно знизився

(від $6,4 \pm 0,7$ до $4,9 \pm 0,5$ мг/доб., $p < 0,05$). У II групі суттєвих відхилень у динаміці добової екскреції уронових кислот не відбулося, що свідчить про більш тяжкі зміни в метаболізмі та знижені адаптаційно-компенсаторні механізми.

Що стосується динаміки показників кальцію та фосфору в сироватці крові, то вони були підвищеними у II групі порівняно з контрольною групою. Під впливом комплексної терапії у хворих тяжкого ступеня відбулося вірогідне зниження його до значень контрольної групи (від $2,54 \pm 0,08$ до $2,33 \pm 0,05$ та $2,31 \pm 0,02$ ммоль/л відповідно, $p < 0,05$). Ця динаміка загального кальцію сироватки крові віддзеркалилася в добовій екскреції, тобто концентрація кальцію в добовій сечі хворих із тяжким ступенем після лікування вірогідно підвищилася на 27,9 % (з $7,28 \pm 1,03$ до $9,31 \pm 4,11$ ммоль/доб., $p < 0,05$).

Значення показників загального кальцію в добовій сечі до лікування було вірогідно підвищене в обох групах ($6,46 \pm 0,61$ та $7,28 \pm 1,03$ ммоль/доб. відповідно, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою ($3,13 \pm 0,2$ ммоль/доб.). Таким чином, ми констатуємо, що використання цитостатиків підсилює порушення в мінеральному обміні, а саме сприяє підвищенню екскреції загального кальцію з добовою сечею.

Показник неорганічного фосфору в сироватці крові хворих I групи до лікування був вірогідно вищий за цей показник у контрольній групі ($1,29 \pm 0,05$ та $1,25 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,05$). Після лікування відмітилося підвищення неорганічного фосфору в сироватці крові у пацієнтів обох груп.

Показники неорганічного фосфору в добовій сечі пацієнтів обох груп до лікування були вірогідно нижчі за цей показник у контрольній групі та значно не відрізнялися від нього після проведеного лікування.

Клінічна ремісія досягнута у 29 (42,7 %) хворих, значне поліпшення – у 36 (52,9 %), поліпшення – у 3 (4,4 %).

ВИСНОВКИ

Таким чином, підбиваючи підсумки стосовно стану сполучнотканинного обміну у хворих на АП середньоважкого ступеня з торпідним перебігом та резистентністю до лікування, що його проводили раніше, а також тяжкого ступеня ПА з використанням тривалої терапії метотрексатом, можна зазначити, що:

- використання метотрексату в комплексній терапії хворих на зазначені форми є патогенетично обґрунтованим та ефективним методом, який призводить до настання клінічної ремісії у 42,7 %, значного поліпшення – у 52,9 % та поліпшення – у 4,4 %;

- використання метотрексату за запропонованою схемою в комплексі з гепатотропними препаратами, антиоксидантами, а також ретельний відбір хворих на цей метод терапії та регулярний клініко-біохімічний моніторинг дозволяє запобігти виникненню побічних ефектів та ускладнень у процесі лікування;

- застосування метотрексату пригнічує запальні процеси сполучної тканини, про що свідчить зниження концентрації СК та ГП в сироватці крові на 5,6 % та 12,2 % відповідно;

- у той же час зазначене лікування у частині випадків негативно позначається на процесах деструкції в кістковій та хрящовій тканині та порушенні мінерального обміну, про що свідчить підвищення рівня ХСТ на 5,2 % у групі з тяжким ступенем АП, дисбаланс по фракціях ГАГ_с, підвищення рівня оксипроліну на 8 % у групі із середньоважким ступенем тяжкості та на 30,4 % у групі з тяжким ПА, а також відсутність позитивної динаміки екскреції уронових кислот у добовій сечі у хворих із тяжким ступенем ПА, підвищення екскреції кальцію на 27,9 % після лікування.

Зазначені процеси потребують додаткового медикаментозного втручання з метою нормалізації кальцій-фосфорного обміну, дегенеративно-дистрофічних процесів у кістковому та хрящовому метаболізмі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Метаболизм лекарственных препаратов / В.Г. Кукуес, В.П. Фисенко, А.К. Стародубцев и др.; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукуеса, чл.-кор. РАМН, проф. В.П. Фисенко. – М. : Палея-М, 2001. – С. 56–68.
2. Клярицкая И.Л. Особенности течения и типа лекарственных поражений печени, эффективности терапии больных ревматологического профиля в зависимости от факторов риска / И.Л. Клярицкая, Е.В. Максимова // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 2 (64). – С. 128–133.
3. Алятин Ю.С. Токсические поражения печени : Учеб.-метод. пособие / Ю.С. Алятин. – М., 2002. – С. 31–34.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – 2-е изд., перераб. и доп. / В.С. Камышников. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 920 с.
5. Гаркуша М.А. Компьютерная рентгеноостеоденситометрия костей кисти у людей различного возраста с переломами дистального отдела предплечья / М.А. Гаркуша, В.В. Поворознюк, А.Г. Истомина // Укр. медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 2. – С. 39–40.
6. Біохімічні методи дослідження крові хворих: Методичні рекомендації для лікарів хіміко-токсикологічних відділів державних лабораторій ветеринарної медицини України / Укл. В.І. Левченко, Ю.М. Новожитська, В.В. Сахнюк та ін. – К., 2004. – 104 с.
7. Baker H. Psoriasis – clinical features / H. Baker // Br. Med. J. – 1994. – Vol. 3. – P. 231–233.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

К ВОПРОСУ О СОСТОЯНИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО ОБМЕНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ

**Я.Ф. Кутасевич,
И.А. Олейник,
А.К. Кондакова**

Резюме. В статье приведены данные о состоянии соединительнотканного обмена у больных артропатическим псориазом, которые получали длительную терапию метотрексатом. Указанное лечение в некоторых случаях отрицательно сказывается на процессах деградации в костной и хрящевой ткани и нарушении минерального обмена, что требует медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: артропатический псориаз, метотрексат, соединительнотканный обмен, минеральный обмен.

ON THE STATUS OF CONNECTIVE TISSUE EXCHANGE AT LONG CYTOSTATIC THERAPY AT PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC DERMATOSES

**Y.F. Kutasevych,
I.O. Oliynyk,
G.K. Kondakova**

Resume. The paper presents data on the state of connective tissue metabolism in patients with arthropathic psoriasis who received prolonged therapy with methotrexate. The above treatment in some cases has a negative effect on the processes of degradation in bone and cartilage and violation of mineral metabolism, which requires medical treatment.

Key words: arthropathic psoriasis, methotrexate, connective tissue metabolism, mineral metabolism.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ПСОРІАЗ З УРАХУВАННЯМ ІНДИКАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Е. М. Солошенко, Н. В. Жукова, О. М. Стулій

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. На підставі проведених клініко-лабораторних досліджень у 121 хворого на розповсюджений псоріаз і виявлених порушень метаболічних процесів запропоновано спосіб терапії, що включає, крім традиційних фармакологічних засобів, використання засобів, що корегують метаболічні процеси організму.

Ключові слова: розповсюджений псоріаз, індикаторні показники метаболічних процесів, терапія, Кардонат.

ВСТУП

Незважаючи на велику кількість запропонованих методів лікування хворих на поширені дерматози, вони залишаються недостатньо ефективними, нерідко викликають небажані побічні реакції та ускладнення, бо часто не враховується наявність метаболічних порушень в організмі [5, 11, 12, 13]. Особливо це стосується псоріазу, який розглядається як первинно-хронічний дерматоз мультифакторної природи, що розвивається внаслідок взаємодії генетичних та надпрогових негативних внутрішніх і зовнішніх чинників [1, 2, 9].

Традиційно лікування хворих на псоріаз проводять із застосуванням системної та зовнішньої терапії [2, 10]. Із системної терапії, як правило, використовують десенсибілізуючі засоби (препарати кальцію, 30% розчин Тіосульфату натрію, 25% розчин Сульфату магнію); антигістамінні препарати; вітаміни різних груп (вітамін А, в тому числі ароматичні ретіноїди, а також вітаміни В, С, Е, Д); засоби, що поліпшують периферичний кровотік (Ксантинолу нікотінат, Пентоксифілін); гепатопротектори; психотропні препарати;

транквілізатори; антидепресанти. Враховуючи встановлену роль імунних порушень в патогенезі псоріазу, особливо Т-клітинної ланки імунної системи, в комплексну терапію хворих нерідко включають різні імуномодулятори. В тяжких випадках перебігу псоріазу з метою пригнічення клітинного мітозу відомо застосування імунодепресантів (Метотрексат, Азотіоприн, Циклоспорин А), які, поряд з очікуваним позитивним ефектом, нерідко дають ускладнення у формі порушень функцій печінки та нирок, а також перебігу патологічного процесу. В якості системної терапії часто застосовують кортикостероїдні препарати, які не менш часто ускладнюють перебіг псоріазу [2, 10].

Деякі автори пов'язують клінічний перебіг псоріазу із системою адаптації, вказуючи на провідну роль системи гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз і рекомендують призначення адаптогенів – Дибазолу та Екстракту елеутерококу [3].

В останні роки лікування хворих на поширений псоріаз в погресуючій стадії проводять за стандартами, стосовно яких передбачається призначення, поряд з зовнішньою терапією, також гіпосенсибілізуючих засо-

бів, транквілізаторів, вітамінів, адаптогенів, імунокоректорів та препаратів мікроциркуляторної дії [8]. Але всі перелічені способи терапії не являються досить ефективними, оскільки вони не корегують метаболічні розлади, які ускладнюють перебіг псоріазу.

Мета роботи – підвищення ефективності терапії хворих на розповсюджений псоріаз в прогресуючій і стаціонарній стадіях.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під наглядом знаходилось 121 хворих на розповсюджений псоріаз в прогресуючій стадії, у яких збирали анамнез, проводили біохімічні та імунологічні дослідження. Клітинний імунітет вивчали за вмістом CD 3+, CD4+, CD8+, CD19+ лімфоцитів. Інтенсивність фактору апоптозу та вміст ендотелеїну-1 (ET-1) досліджували за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва Biomedica (Австрія), фактор некрозу пухлин альфа людини (TNF- α) - за допомогою тест-систем виробництва BAT «Протеїновий контур» (Росія). Вміст імуноглобулінів А, М, G та загального імуноглобуліна Е в сироватці крові виявляли за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва Тов. НВЛ «Гранум» (Україна), вміст алергенспецифічних Ig Е - за допомогою тест-систем виробництва НВТ «Мікроген» (Росія).

Індикаторні показники метаболічних процесів (амінотрансфераза аланінова та аспарагінова, білірубін, гаммаглутаматтрансфераза, лужна фосфатаза, кретінфосфокіназа (КФК), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), глюкоза, мочевина, креатинін, загальний білок, альбуміни, холестерін, тригліцериди, магній, фосфор, залізо) досліджували з використанням наборів реагентів фірми „Cone - Lab” (Фінляндія) та „Roche” (Швеція) на біохімічному автоматичному поліаналізаторі „Cobas mira” фірми „Гофман-Лярош” (Австрія, Швейцарія).

Ліпіди загальні, ліпіди дуже низької, низької та високої щільності, фосфоліпіди, а також ненасичені естерифіковані жирні кислоти (НЕЖК) виявляли традиційними методами [4, 6, 7, 9].

Проводили клінічні дослідження крові, цукру крові, сечі, калу на яйця глистів. При необхідності хворих направляли на флюорографію і консультації суміжних фахівців (стоматолог, отоларинголог, гастроентеролог, невропатолог, ендокринолог). Санували спалахи фокальної інфекції та супутньої патології.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою пакетів прикладних програм Statistika 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клітинного імунітету у обстежених хворих на псоріаз свідчить, що як на прогресивну, так і на стаціонарну стадії вміст Т-лімфоцитів (CD 3), Т-лімфоцитів хелперів (CD 4), Т-цитотоксичних клітин (CD 8) вірогідно підвищено у порівнянні з практично здоровими особами (табл.1). Щодо фактору апоптозу (FASx), який характеризує запрограмовану загибель клітин, то встановлено, що у хворих на прогресивну стадію запрограмована загибель клітин вірогідно підвищена, в той час, як у хворих на стаціонарну стадію цей показник вірогідно не відрізняється від відповідного показника осіб контрольної групи. При дослідженні вмісту поліпептиду ендотелеїну-1 (ET-1), що складається із 21 амінокислотного залишка, то у хворих на прогресивну стадію псоріазу виявлено його вірогідне підвищення. Можна припустити, що підвищений вміст ET-1 вказує як на порушення ендотелія судин при псоріазі, так і на ускорення темпу диференційовки тканин та темпу апоптозу.

При дослідженні гуморального імунітету встановлено вірогідне підвищення вмісту В-лімфоцитів (CD 19), Ig А при бляшковому псоріазі, а також Ig G як при бляшковому псоріазі, так і при бляшковому псоріазі, що асоційований з псоріатичною артропатією. В той же час підвищення вмісту загального Ig Е реєструється переважно при великобляшковому та краплевидному псоріазі, при цьому, якщо підвищення вмісту В-лімфоцитів відмічається при прогресивній і стаціонарній стадіях, то підвищення вмісту Ig G і загального Ig Е - лише в стаціонарній стадії (табл.1).

Таблиця 1
Показники клітинного імунітету та гуморального імунітету у хворих на розповсюджений псоріаз в залежності від способу терапії

Показники	Кардонат (I)		Традиційний комплекс (II)		Традиційний комплекс+Кардонат (III)		Контрольна група, n = 26
	До лікування, n = 21	Після лікування, n = 18	До лікування, n = 34	Після лікування, n = 22	До лікування, n = 66	Після лікування, n = 66	
Т-лімфоцити CD3, пкг/мл	2352,60±106,35 ¹²	2148,81±84,61 ³⁴¹	2496,03±12,47 ¹	2486,25±22,94 ⁵	2497,95±3,75 ¹	2593,28±19,59	869,30±16,65
Т-лімфоцити хелпери CD4, пкг/мл	680,60±156,32 ¹	643,35±137,29 ¹	803,90±17,11 ¹²	718,62±59,36 ¹	748,40±63,36 ¹	682,59±74,68 ¹	325,27±11,18
Т-лімфоцити супресори CD8, пкг/мл	842,40±141,91 ¹	794,67±91,37 ¹³	910,60±11,36 ¹	964,76±61,53 ¹⁵	864,05±19,02 ¹	791,01±69,11 ¹	284,92±14,38
В-лімфоцити CD19, пкг/мл	680,60±35,26 ¹	719,60±27,51 ¹⁴	690,30±10,95 ¹	726,29±15,86 ¹⁵	657,55±51,97 ¹	632,44±33,61 ¹	238,68±17,48
Фактор апоптозу FASx, пкг/мл	7,30±2,86 ¹	6,26±1,85 ³	10,70±0,36 ¹	9,85±0,69 ¹⁵	7,30±0,14 ¹	7,21±0,54 ¹	3,63±0,78
Ендотелеїн-1, пкг/мл	16,40±4,67 ¹	17,48±3,71 ¹	19,35±0,07 ¹	18,72±0,28 ¹²	19,60±1,76 ¹	19,84±3,49 ¹	8,04±2,06
Імуноглобуліни А, г/л	2,11±0,57	1,97±0,41	2,41±0,49 ¹	2,24±0,56	2,35±0,61	2,06±0,46	1,68 ± 0,07
Імуноглобуліни G, г/л	12,22±2,12	10,83±2,58	11,69±3,84	11,38±2,97	13,23±2,38 ¹	12,51±2,51	9,89 ± 0,41
Імуноглобуліни M, г/л	1,11±0,28	1,17±0,23	1,22±0,28	1,24±0,16	1,76±1,21	1,51±0,82	0,95 ± 0,05
Імуноглобуліни E, г/л	79,38±5,21 ¹	89,72±10,36 ¹⁴	103,87±12,33 ¹²	76,25±9,82 ¹⁵	92,35±10,45 ¹²	59,06±6,46 ¹	38,1 ± 1,65

Примітка: 1 – між групою й контролем; 2 – між групою до й після лікування; 3 – між I і II після лікування; 4 – між I і III після лікування; 5 – між II і III після лікування

Дослідження індикаторних показників метаболічних процесів свідчить про підвищення вмісту загального білка, мочевины, фермента гамаглутамттранспептидази на фоні зниження рівня кінцевого продукту азотистого обміну – креатініну, що може вказувати на інгібіцію катаболічних процесів, пов'язаних з трансформацією білка в організмі та порушенням мочевиновідновлювальної функції печінки (табл. 2, 3). При вивченні обміну триптофану виявлені зміни вмісту ключових його метаболітів в сироватці крові хворих на псоріаз в прогресивну стадію перебігу, які супроводжуються значним підвищенням вмісту триптофану, серотоніну, мелатоніну, індиану, 5-OIYK на фоні зниження триптофан 2, 3- доксігенази. Підвищення вмісту індиану у хворих на прогресивну стадію псоріазу у порівнянні з вмістом умовно здорових осіб може свідчити про порушення структурно-метаболічних процесів, пов'язаних з діяльністю шлунково-кишкового тракту, на фоні змін його мікробіоценозу. У хворих в прогресивну і стаціонарну стадії зареєстровано підвищення 2,4 дінитрофенілальдогідрозонів, гаммаглутаматтранспептидази (yГТ), НЕЖК у порівнянні з відповідними показниками практично здорових осіб, що вказує на порушення метаболізму білків, зокрема, їх окислювальних форм.

При дослідженні жирового обміну виявлені вірогідні зміни у бік підвищення загальних ліпідів у хворих лише на прогресивну стадію у порівнянні з відповідними показниками осіб контрольної групи. Між тим, підвищений вміст фосфоліпідів реєструється як в прогресивну, так і в стаціонарну стадії (табл.4).

Виявлені порушення метаболічних процесів у хворих на розповсюджений псоріаз стали основою для обґрунтування включення в комплексну терапію додатково засобів, що корегують метаболічні процеси організму. В якості такого фармакологічного засобу використовували вітчизняний препарат Кардонат, в склад якого входить ефективна формула амінокислот та коферментів (100 мг L –карнітину, 50 мг лізину, 1 мг коферменту В 12, по 50 мг коферментів В1 і В6).

Для оцінки терапевтичної ефективності розробленого методу терапії всі хворі на псоріаз були розподілені на три групи, що були репрезентативні за діагнозом, статтю і віком. Хворим першої групи призначали традиційну терапію, яка складалася із фармакологічних засобів, що становлять «золотий стандарт» терапії псоріазу – препаратів гіпосенсибілізуючої, мікроциркуляторної та транквілізуючої дії, адаптогенів, імунокоректорів, вітамінів. Хворим другої групи призначали тільки Кардонат по 1 капсулі 3 рази на день протягом 20 днів, а хворим третьої групи – традиційну терапію та Кардонат. Додатково з першого дня лікування і до настання клінічної ремісії під контролем лабораторних досліджень хворі получали місцеву терапію. Як показали дослідження індикаторних показників метаболічних процесів в динаміці, повна нормалізація лабораторних показників в період клінічної ремісії не наступала, але відмічалась тенденція до їх корекції. Не зважаючи на те, що призначення хворим на розповсюджений псоріаз в прогресуючій стадії додатково до традиційного комплексу Кардонату не сприяє повній нормалізації метаболічних процесів в організмі, між тим відмічається тенденція до корекції лабораторних показників і до скорочення термінів наступу клінічної ремісії.

Таким чином, в процесі виконання роботи запропоновано спосіб терапії хворих на розповсюджений псоріаз в прогресуючій і стаціонарній стадіях, що включає використання фармакологічних засобів, які пригнічують проліферацію, корегують імунологічні зсуви і запальні процеси. Спосіб терапії відрізняється тим, що, поряд з традиційною терапією, додатково призначають Кардонат, який корегує метаболічні процеси в організмі. Ефективність пропонуємого способу терапії хворих на розповсюджений псоріаз підтверджуються як даними скорочення перебігу прогресивної та стаціонарної стадій на 5 - 8 днів з настанням клінічної ремісії (табл. 5), так і результатами лабораторних досліджень (таблиці 1, 2, 3, 4).

Таблиця 2

Індикаторні показники метаболічних процесів у хворих на розповсюджений псоріаз в залежності від способу терапії

Показники	Кардонат (I)		Традиційний комплекс (II)		Традиційний комплекс+Кардонат (III)		Контрольна група, n = 12
	До лікування, n = 21	Після лікування, n = 18	До лікування, n = 34	Після лікування, n = 22	До лікування, n = 66	Після лікування, n = 66	
Трансаміназа аланінова, у/л	37,51±4,23 ¹	43,38±3,86 ¹³⁴	23,85±2,10	22,00±1,55	31,09±2,03 ¹	24,77±7,98	25,0±2,50
Трансаміназа аспарагінова, у/л	7,69±0,80 ¹	9,50±0,91 ¹³	11,07±0,67 ¹²	17,50±3,54 ¹	19,02±8,72	15,31±8,81	25,0±2,50
Білірубін, мкмоль/л	12,37±6,29	14,22±3,98	15,12±6,01	14,66±4,48	11,98±9,18	11,34±5,08	12,43±6,24
Гамаглутамат транспептидаза, у/л	109,81±66,31	125,00±56,57 ¹	58,31±8,23 ¹²	94,33±6,17 ¹	63,51±7,81 ¹	65,42±6,01 ¹	42,50±4,20
Лужна фосфатаза, у/л	98,34±41,07 ¹	77,50±8,55 ¹³	107,92±51,33 ¹	137,00±39,60	82,37±65,21 ¹	68,25±38,29 ¹	175,0±9,50
Глюкоза, мкмоль/л	5,03±1,16	5,20±0,92	4,07±0,53	4,83±0,68	5,01±2,11	4,31±1,04	4,37±2,12
Лактагдегідрогеназа, у/л	353,09±17,47 ¹	310,00±12,16 ¹³⁴	412,71±19,13 ¹	423,33±25,68 ¹⁵	196,23±16,43	205,17±10,66	150,40±48,3
Сечовина, мкмоль/л	3,53±0,81 ¹	3,60±0,71 ¹	3,94±0,93	3,70±0,46 ¹	4,89±0,98	5,22±2,99	5,50±0,90

Примітка: 1 – між групою й контролем

2 – між групою до й після лікування

3 – між I і II після лікування

4 – між I і III після лікування

5 – між II і III після лікування

Індикаторні показники метаболічних процесів у хворих на розповсюджений псоріаз в залежності від способу терапії

Таблиця 3

Показники	Кардонат (I)		Традиційний комплекс (II)		Традиційний комплекс+Кардонат (III)		Контрольна група, n = 12
	До лікування, n = 21	Після лікування, n = 18	До лікування, n = 34	Після лікування, n = 22	До лікування, n = 66	Після лікування, n = 66	
Креатинін, мкмоль/л	76,48±29,67	71,50±24,75	67,14±8,92 ²	47,33±3,51 ¹	52,79±26,13 ²	52,31±18,56 ¹	75,0±2,2
Загальний білок, г/л	69,63±8,16	71,60±4,10	70,02±9,67	73,90±6,51	81,06±32,24	63,99±20,98	67,8±3,4
Магній, мкмоль/л	0,84±0,26	0,63±0,09 ¹⁵	0,76±0,08 ¹	0,65±0,21 ¹	0,82±0,13 ¹	0,88±0,11	1,01±0,03
Фосфор, мкмоль/л	0,97±0,67	0,98±0,40 ⁵	1,07±0,79	1,28±0,64	1,05±0,13 ²	1,86±0,15	1,21±0,05
Холестерин, мкмоль/л	4,83±0,67	5,05±0,75	4,06±1,81	4,93±1,04	5,07±1,91	4,34±1,32	5,62±1,75
Тригліцериди, мкмоль/л	0,79±0,26	0,86±0,19	1,31±0,68	1,25±0,18	1,02±0,68	0,97±0,30	1,11±0,13
Альбуміні, г/л	43,11±32,17	40,30±21,67	39,28±26,44	39,30±24,12	26,90±17,67 ¹	16,90±1,92 ¹	47,25±1,7
Залізо, мкмоль/л	9,76±3,57 ¹	10,30±2,05 ¹	14,67±9,79	17,10±5,85	16,01±8,44	15,12±5,23	16,75±1,13

Примітка: 1 – між групою й контролем

2 – між групою до й після лікування

3 – між I і II після лікування

4 – між I і III після лікування

5 – між II і III після лікування

Таблиця 4

**Інтегральні показники ліпідного обміну
у хворих на псоріаз при різних стадіях процесу**

Показники	Прогресивна стадія	Стаціонарна стадія	Контрольна група
Ліпіди загальні (ммоль/л)	n = 82 6,49±1,08 ³	n = 14 5,96±1,18	n = 24 4,72±0,76 ¹
Ліпіди дуже низької щільності (ммоль/л)	n = 44 0,45±0,13	9 0,41±0,12	n = 24 0,65±0,56
Ліпіди низької щільності (ммоль/л)	n = 44 2,95±0,81	n = 9 2,82±0,94	n = 24 2,85±0,35
Ліпіди високої щільності (ммоль/л)	n = 44 1,39±0,87	n = 9 1,14±0,85	24 1,4±0,7
Фосфоліпіди (ммоль/л)	n = 39 2,93±1,22 ³	n = 5 3,03±1,47 ³	n = 18 0,71±0,11 ¹²
Тригліцериди (ммоль/л)	n = 44 1,01±0,28	n = 9 0,92±0,27	n = 24 1,08±0,74
Холестерин (ммоль/л)	8 n = 3 5,36±0,89	n = 14 5,02±1,05	n = 24 4,55±0,92

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.

Таблиця 5

**Кількість ліжко-днів у хворих на розповсюджений псоріаз
в залежності від способу терапії**

Терапія	Ліжко-дні
Кардонат	28,20±10,94
Традиційний комплекс	25,03±9,65
Традиційний комплекс + Кардонат	20,07±6,39

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано спосіб терапії хворих на розповсюджений псоріаз в прогресуючій і стаціонарній стадіях, що включає використання традиційних фармакологічних засобів, який відрізняється тим, що додатково призначають Кардонат, який корегує метаболічні процеси в організмі.

2. Ефективність пропонуємого способу терапії хворих на розповсюджений псоріаз підтверджуються даними скорочення перебігу псоріазу на 5 - 8 днів, а також тенденцією до корекції результатів лабораторних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алпатова И. А. Диагностика и профилактика экологически зависимых заболеваний кожи / Под ред. проф. А. И. Горовой. – Днепропетровск: Пороги, 2003. – 133 с.
2. Беляев Г. М., Рыжко П. П. Псориаз, Псориатическая артропатия. – Санкт- Петербург: «Орел», 1996. – 290 с.
3. Беляев Г. М. Стресс, адаптация, псориаз. Планирование научных исследований по проблеме этого заболевания //Дерматологія та венерологія. – 2002. – № 2 (16). – С. 11-14.
4. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. – Одесса: Экология, 2005. – 607 с.
5. Лыкова С. Г., Немчанинова О. Б., Петренко О. С. Некоторые аспекты взаимосвязи псориаза и метаболического синдрома // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2003. – № 4. – С. 34 – 37.
6. Методы биохимических исследований /Под ред. проф. М.И. Прохоровой. – Ленинград: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 270 с.
7. Практикум по биохимии / Под ред. С.Е.Северина, Т.А Соловьевой. – М.: Изд-во МГУ, 1989. – С. 160–161.
8. Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології / Бондаренко Г. М., Губенко Т. В., Гутнев О. Л., Мавров Г. І., Мавров І. І. та інші; за ред. І. І. Маврова //«Довідник лікаря Дерматолог*Венеролог». –К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. – С.101-108.
9. Руководство к лабораторным работам по биологической химии / Под ред. Т. Т. Березова. – М.: Медицина, 1976. – С. 118–256.
10. Рыжко П.П., Федота А. М., Воронцов В. М. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, ихтиоз, псориаз. – Харьков: Фолио, 2004. – 334 с.
11. Солошенко Э. Н. Лекарственный анафилактический и псевдоаллергический шок: патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, подходы к терапии // Международный медицинский журнал. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 114 – 118.
12. Солошенко Э. Н., Шарма Е. Ю. Частота лекарственной аллергии у больных распространенными дерматозами // Современные проблемы в дерматологии, косметологии и управлении здравоохранения. – Х., 1996 – Вып. 8. – С. 58.
13. Солошенко Э. Н., Жукова Н. В. Об ассоциации псориаза и метаболического синдрома //Международный медицинский журнал. – 2006. – Т. 12, № 3. – С.134 – 138.

**СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ К
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
РАСПРОСТРАНЕННЫМ
ПСОРИАЗОМ С УЧЕТОМ
ИНДИКАТОРНЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ**

**Э. Н. Солошенко,
Н. В. Жукова,
О. Н. Стулий**

Резюме. На основании проведенных клинико-лабораторных исследований у 121 больного распространенным псориазом и выявленных нарушений метаболических процессов разработан способ терапии, который отличается тем, что дополнительно к традиционным лекарственным средствам назначают препараты, которые корректируют метаболические процессы в организме.

Ключевые слова: распространенный псориаз, индикаторные показатели метаболических процессов, терапия, Кардонат.

**THE MODERN
APPROACHES TO
THE THERAPY OF
PATIENTS WITH SPREAD
PSORIASIS CONSIDERING
METABOLIC PROCESSES
INDICES**

**E.N. Soloshenko,
N.V. Zhukova,
O.N. Stuliy**

Resume. The method of therapy is worked out based on the clinical and laboratory investigations in 121 patients with spread psoriasis and metabolic processes disturbances revealed. The method is distinguished by prescription of drugs correcting metabolic processes in organism additionally to traditional drugs.

Key words: spread psoriasis, metabolic processes indices, therapy, Cardonate.

Новости медицины

БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДОЛЕЧАТ ВИТАМИНЫ

Прием больших доз витамина D помогает пациентам с туберкулезом другими болезнями дыхательной системы быстрее выздороветь, свидетельствуют результаты исследования, проведенного британскими учеными из Blizard Institute.

Ученые провели рандомизированное исследование с участием 95 пациентов с туберкулезом, которые получили традиционное лечение антибиотиками. Одна группа пациентов в течение 8 недель после лечения дополнительно принимала высокие дозы витамина D, а другая - плацебо. Выяснилось, что в 1 группе уровень маркеров воспаления снижался в 1,5 раза быстрее, что свидетельствует о лучшем иммунном ответе организма на инфекцию. Кроме того, из мокроты пациентов быстрее выходили микробактерии туберкулеза.

Ученые объясняют, что высокие дозы витамина D ослабляют воспалительные процессы при наличии инфекции дыхательной системы.

Источник: <http://medvisnik.com.ua>

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ НАРУЖНОГО ДЕЙСТВИЯ, СОДЕРЖАЩИХ ИОНЫ СЕРЕБРА, В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНИЧКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

М.М. Чемерис

Львовский областной кожно-венерологический диспансер

Резюме: В работе приведен анализ данных литературы и результаты собственных исследований использования препарата «Сульфаргин» у больных пиодермиями.

Ключевые слова: пиодермии, препарат серебра, эффективность, лечение, мазь «Сульфаргин»

Гнойничковые заболевания кожи или пиодермии на сегодняшний день являются актуальной проблемой медицины, поскольку данная нозология в структуре заболеваемости дерматозов занимает первое место и четвертое место в общей структуре заболеваемости [5, 12]. Это обусловлено тем, что пиодермии нередко имеют хроническое, рецидивирующее течение, которое нуждается в длительном лечении, в частности фурункул, карбункул, гидраденит и сикоз [1, 8].

Этиологическими факторами пиодермий являются микроорганизмы, в основном стафилококки, стрептококки, реже синегнойная палочка, и др. Значительная распространенность этих возбудителей в природе, на слизистых оболочках, коже больных и коже без видимых патологических изменений обуславливает возможность перехода непатогенных форм в патогенные на поверхности кожного покрова [3, 10]. Известно, что стафилококки почти всегда находятся на коже здоровых людей, но только в 10% выявленные штаммы являются патогенными, тогда как у болеющих или переболевших стафилодермией данный процент резко возрастает (до 90%) [6, 11]. Стафилококки преимущественно по-

ражают придатки кожи (волосяные фолликулы, сальные и потовые железы) и вызывают гнойно-экссудативную воспалительную реакцию с образованием пустулы. Частота выявления стрептококков на коже здоровых людей значительно ниже - до 6-10%. Они повреждают эпидермис, не проникая в его придатки и вызывают серозно-экссудативную воспалительную реакцию с образованием поверхностного пузыря [2, 5, 9].

Часто встречаются рецидивирующие формы, которые возникают в результате аутоинокуляции возбудителя из очагов хронической инфекции. Путь заражения - контактный. Для возникновения той или иной формы пиодермии имеет значение не только патогенность и вирулентность штамма, но и различные эндогенные и экзогенные провоцирующие факторы, которые снижают барьерное и защитное свойства кожи. К наиболее распространенным экзогенным факторам можно отнести: микротравмы кожи, профессиональная загрязненность кожи, переохлаждение, перегрев организма и др. Многообразными являются и эндогенные факторы - нарушение углеводного обмена, эндокринные расстройства, функциональ-

ные нарушения деятельности нервной системы и питания [8, 11, 12].

На сегодняшний день известно, что ионы серебра тормозят рост и развитие бактерий путем связывания с ДНК, блокируют синтез фолиевой кислоты в микробной клетке. Одним из препаратов, который содержит ионы серебра, и обладает выраженными антимикробными свойствами, является «Сульфаргин» (производства АО Таллиннский фармацевтический завод, Эстония; представительство «Гриндекс» в Украине). Препарат представляет собой мазь, основное действующее вещество — серебра сульфадиазин. В 1 г мази «Сульфаргин» содержится 10 мг сульфадиазина серебра. Сульфадиазин серебра оказывает антимикробное действие на грамположительные и грамотрицательные микробы и грибы (*Candida*, *Phycomyces* и *Aspergillus spp*, дерматофиты). Активность препарата основывается на ионах серебра, которые высвобождаются в ране в результате умеренной диссоциации сульфадиазина серебра, чем достигается длительное антимикробное действие, которое дополняет сульфадиазин (сульфаниламид). Ионы серебра адсорбируются на поверхности микробных клеток и оказывают так называемое олигодинамическое бактериостатическое и бактерицидное действие. Поэтому мазь «Сульфаргин» можно применять в качестве щадящего местного лечения пиодермий, гнойничковых заболеваний кожи. Также препарат предназначен для местного лечения ожоговых ран, пролежней, язв, поверхностных ран со слабой экссудацией.

Цель работы - изучить эффективность применения препарата «Сульфаргин» при местном лечении больных гнойничковыми заболеваниями кожи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Было обследовано 30 больных пиодермиями, которые проходили амбулаторное лечение во Львовском областном кожно-венерологическом диспансере в 2012 году. В группу исследования вошло: 7 (23,3 %) детей - в

возрасте от 4 до 10 лет, 12 (40 %) мужчин и 11 (36,7 %) женщин - в возрасте от 18 до 54 лет. Средний возраст пациентов составил $24 \pm 4,5$ лет. Диагноз всем пациентам устанавливали на основе жалоб, анамнестических данных и клинической картины. Распределение больных по нозологиям было таковым: сикоз 10 (33,3 %) пациентов, фурункул 5 (16,7 %), гидраденит 8 (26,7 %), пиодермия 4 (13,4 %) и стрептококковое импетиго у 3 (10 %) больных.

Для объективности исследования в группу пациентов вовлекали только тех лиц, которые на время лечения не имели других заболеваний и не нуждались в дополнительной медикаментозной терапии. Все больные обратились первично и были приняты на амбулаторное лечение.

Лечение проводили следующим образом. Мазь «Сульфаргин» наносили на пораженный участок кожи тонким слоем 2 раза в день. Курс лечения каждого из пациентов продолжался до полного восстановления целостности кожи и исчезновения жалоб и составлял в среднем 6 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, привлеченные в исследование, были разбиты на группы, согласно нозологии заболевания. Лечение назначалось на второй (42%) или третий (58%) день с момента появления высыпаний, поскольку именно в это время больные обратились за специализированной медицинской помощью. Им была назначена монотерапия мазью «Сульфаргин», которую наносили в соответствии с инструкцией на пораженные участки кожи тонким слоем два раза в сутки до полного восстановления целостности общего покрова и исчезновения жалоб.

Первую группу составили 10 больных сикозом, среди которых было 8 мужчин и 2 женщины. Основные жалобы - поражение кожи и незначительный зуд. Локализация патологических очагов: симметрично, с преобладанием в области бороды, усов, у

женщин – область лобка. Среди морфологических элементов сыпи в очагах поражения отмечались папуло-пустулёзные элементы на фоне гиперемии и инфильтрации. В этой группе больных после использования мази

«Сульфаргин» - на 2-3 й день уменьшились гиперемия и инфильтрация, а на 6-7-й день явления почти полностью исчезли, то есть наблюдалось клиническое выздоровление (табл.1).

Таблица 1

Динамика клинических проявлений у больных с гнойничковыми заболеваниями кожи в процессе монотерапии препаратом «Сульфаргин» (дни от начала лечения)

Клинические проявления	Нозология			
	Сикоз	Фурункул	Гидраденит	Стрептококковое импетиго (пиодермия)
Начало регрессии клинической картины	2,7 ±1,22	4,3 ±1,31	4,5 ±1,14	2,6 ±1,61
Полная регрессия клинической картины	6,4 ±1,61	9,6 ±1,36	8,8 ±1,12	4,2 ±1,13

Вторую группу больных составляли 5 пациентов с фурункулезом, среди которых было 2 мужчины и 3 женщины. Локализация патологических очагов: задняя поверхность шеи, предплечье, бедра. Патологический процесс носил характер острого остеофолликулярного инфильтрата до 20-25 мм в диаметре, кожа над которым была красного цвета, отёчная с нечёткими границами. Терапевтическая эффективность мази «Сульфаргин» отмечалась на 4-5-й день от начала использования. В первом случае для завершения процесса было достаточно 6-7 дней, во втором – 9-10 дней (табл.1).

Третья группа больных включала 8 пациентов с гидраденитом: 2 мужчин и 6 женщин. Сыпь локализовалась в аксиллярных областях и была представлена болезненными узлами размером 3-5 мм в диаметре, кожа над ними имела красно-синюшный цвет, отмечалось скопление узлов. Больные, получавшие монотерапию мазью «Сульфаргин», отметили улучшение уже на 4-5-й день лечения. На 8-9-й день у 67% пациентов этой группы отмечалось значительное улучшение, у 28% - клиническое выздоровление. На 4-й день от начала лечения паци-

енты отмечали уменьшение болезненности, гиперемии (табл.1).

В четвёртую и пятую группы вошли 7 детей, больных стрептококковым импетиго (пиодермия). Локализация патологических очагов – открытые участки тела, а именно – лицо (щёки, подбородок), предплечья. Клиническая картина импетиго: на гиперемизированном фоне – фликтены с прозрачным содержимым и дряблой крышкой с ярко-красным венчиком. Субъективно: жжение, зуд. У больных пиодермией отмечали пустулёзные высыпания сливного характера. В данной группе отмечали регресс высыпаний после применения исследуемого препарата на 2-3- сутки, а полное клиническое выздоровление – на 4-6 сутки от начала лечения (табл.1).

Следует отметить, что только у одного из обследуемых вследствие использования мази «Сульфаргин» возникло локальное покраснение кожи в месте нанесения, сопровождавшееся значительным зудом. Это была аллергическая реакция на компоненты исследуемого препарата (индивидуальная непереносимость), что потребовало отмены препарата. Других побочных эффектов препарата «Сульфаргин» не наблюдали.

При объективном осмотре в динамике терапии у больных всех групп отмечена хорошая переносимость препарата, не наблюдалось каких-либо патологических изменений. При субъективной оценке основных характеристик пациенты указали на лёгкую консистенцию и быструю всасываемость мази.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенной монотерапии позволяют сделать вывод о том, что мазь «Сульфаргин» является эффективным и безопасным средством для лечения гнойничковых заболеваний кожи у детей и взрослых.

Данный препарат обладает быстрым терапевтическим эффектом, имеет высокую скорость метаболизма, а также удобен в использовании. Это позволяет избежать передозировки и уменьшает вероятность возникновения побочных эффектов. Наличие ионов серебра и сульфадиазина обеспечивает бактериостатическое и бактерицидное действие. Прекрасная переносимость наряду с высокой эффективностью и безопасностью, хорошие терапевтические результаты, подтверждённые клинически, а также удобство в применении позволяют широко рекомендовать этот препарат в дерматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Т. А. Бактериальные инфекции кожи: проблема выбора оптимального антибиотика / Белоусова Т. А., Горячкина М. В. // РМЖ. – 2005. – т.10. №3. – С.195-198.
2. Гучев И. А. Рациональная антимикробная химиотерапия инфекций кожи и мягких тканей / Гучев И. А., Сидоренко С. В, Французов В. Н. // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – т.4. №10. – С.25-31.
3. Масюкова С. А. Бактериальные инфекции кожи и их значение в клинической практике дерматолога / Масюкова С. А., Гладько В. В. // РМЖ. – 2004. – №6. – С.18-24.
4. Мяделец О. Д. Морфофункциональная дерматология / Мяделец О. Д., Адашкевич В. П. – Г.: Медицинская литература. –2006. – 734с.
5. Новоселов В. С. Пиодермии / Новоселов В. С., Плиева Л. Р. // РМЖ. – 2004. –т.12. №5. – С.327-335.
6. Скрипкин Ю. К. Кожные и венерические болезни / Скрипкин Ю. К. – М.: Триада-фарм. – 2005. – 165с.
7. Потекаев Н. Н. Универсальная наружная терапия осложненных и комбинированных дерматозов / Потекаев Н. Н. // Клин. дерматол. венерол. – 2003. – №2. – С. 39-44.
8. Халдин А. А. Рациональная антибактериальная терапия в практике дерматовенеролога / Халдин А. А. // РМЖ. – 2005. – т.13, №5. – С.273-277.
9. Шляпников С. А. Использование макролидов при хирургических инфекциях кожи и мягких тканей / Шляпников С. А., Федорова В. В. // РМЖ. – 2004. – т.12, №4. – С. 204-207.
10. Яковлев С. В. Азитромицин: основные свойства, оптимизация режимов применения на основе фармакокинетических и фармакодинамических параметров / Яковлев С. В., Ухтин С. А. // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – т. 48, №2. – С.22-27.
11. Janicki S. Dostepnose farmaceutyczna I dostepnose biologiczna lekow. Janicki S., Szni-towska M., Zielinski W. // Warshawa. — 2001. – 242 p.
12. Foulds G. Selection of dose regimens of azithromycin / Foulds G, Johnson R. // Antimi-crob Chemother. – 1993. – №31. – P.39-50.
13. Tredway G. Comparative study of azithromycin and amoxicillin/clavulanic acid (co-amox-iclav) in the treatment of community-acquired in peadiatric patients / Tredway G, Goyo R, Soares J // Zithromax ICMAS Poster Book. – 1996. – P.167.

**ЗАСТОСУВАННЯ
ПРЕПАРАТІВ ЗОВНІШНЬОЇ
ДІЇ, ЩО МІСТЯТЬ ІОНИ
СРІБЛА, ПРИ ЛІКУВАННІ
ГНІЙНИЧКОВИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ**

М.М. Чемерис

Резюме. В роботі приведений аналіз даних літератури і результати власних досліджень використання препарату «Сульфаргін» у хворих на піодермії.

Ключові слова: піодермії, препарат срібла, ефективність, лікування, мазь «Сульфаргін».

**USE OF TOPICAL
PREPARATIONS WITH
SILVER IONS IN
TREATMENT OF
PURULENT SKIN
DISEASES**

M.M. Chemerys

Resume. The paper includes review of publications and results of studies of Sulfargin in management of purulent skin diseases conducted by the author.

Key words: pyoderma, preparation of silver, efficacy, treatment, ointment "Sulfargin".

Новости медицины

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ПОКАЗАЛ ПОТЯСАЮЩИЕ
РЕЗУЛЬТАТЫ В БОРЬБЕ С МЕЛАНОМОЙ**

Ученые Техасского университета сообщили об успешном завершении первого этапа испытания экспериментального препарата, уменьшающего метастазы в головном мозге, вызванные меланомой. Благодаря препарату опухоль уменьшилась у 9 из 10-ти пациентов, сообщается в выпуске издания Lancet.

В результате приема препарата Дабрафениб также уменьшились опухоли у 25 из 36 пациентов с поздней меланомой без метастазов в головном мозге. Лекарство хорошо себя зарекомендовало и при других формах рака, вызванных мутацией BRAF-гена.

По словам доктора Джеральда Фалчука, действенность препарата в 9 случаях из 10-ти является потрясающим результатом. Никакие иные систематические методы лечения еще не демонстрировали подобной эффективности.

Больные меланомой, у которых зафиксированы метастазы в головном мозге, живут не более 4-5 месяцев. При этом эффективность лечения не превышает 10%. Методы лечения включают хирургическое вмешательство и стереотактические процедуры – радиационное облучение головного мозга.

Благодаря Дабрафенибу у 9 пациентов опухоль уменьшилась на 20-100%. В четырех случаях метастазы в головном мозге исчезли. Тем не менее, по словам исследователей, эти результаты нужно подтвердить, проведя эксперименты со значительно большим количеством участников.

Дабрафениб принимается орально. В ходе эксперимента ни один из пациентов не прекратил прием из-за побочных эффектов, которые были зафиксированы в единичных случаях. Теперь медики разрабатывают рекомендации для второй и третьей испытательных стадий.

По материалам журнала Lancet

СУЛЬФАРГИН®

Перша допомога
та захист при
**ОПІКАХ, РАНАХ,
САДЕНАХ**

- 🛡️ **СУЛЬФАДІАЗИН СРІБЛА¹**
забезпечує тривалу антимікробну дію²
- 🛡️ **СПЕКТР ДІЇ ІОНІВ СРІБЛА**
поширюється на 650 видів бактерій³
- 🛡️ **ЕФЕКТИВНО ЗАХИЩАЄ**
сприяє повноцінній епітелізації та швидкому
очищенню ран від некротизованих тканин⁴
- 🛡️ **ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ²**
 - САДЕН • ОПІКІВ • ПРОЛЕЖНІВ • ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК
 - ПОВЕРХНЕВИХ РАН



Grindex

¹Як зазначено на упаковці.

²Інструкція для медичного застосування препарату

³О. Мосин, Медицина: Про фізіологічну дію наносеребра на організм людини, ппп, 16.06.2008

⁴Г. П. Козинець, В. П. Циганков, В. Н. Назаренко, О. И. Осадча, А. М. Боярска, Ефективність препарату С磺фаргін при місцевому лікуванні постраждалих з опіками, Клінічна хірургія, 2010, №6, стр.54-57.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

(Составлены в соответствии с «Едиными требованиями» к рукописям, разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, которые предъявляются к биомедицинским журналам)

*Утверждены Ученым Советом
Института дерматологии и венерологии АМН Украины
от 18.05.2006 г., протокол № 3*

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Дерматология и венерология», зарегистрированной (свидетельство о регистрации серия КВ № 3912 от 27.12.1999 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция», учредителем которой является Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, и Автором или Авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Формат и структура статей».

При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, предъявляемыми к биомедицинским журналам» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы, соответствующие его профилю. Множественные и дублирующие

публикации – это публикации статей, материалы которых во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых были опубликованы ранее или описаны в статьях, опубликованных в других печатных или электронных средствах информации. Предоставляя статью, автор должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В этом случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Автор передает, а Редакция принимает авторский оригинал. Рукопись может быть написана на украинском или русском языке,

сопровождаться 6–8 ключевыми словами и резюме (150–200 слов), которое излагается на трех языках (украинском, русском и английском). В резюме необходимо четко обозначить цель, объект и методы исследования, результаты и выводы. Подписанная автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции (см. ниже) заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении. Авторский оригинал предоставляется в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами) в конверте из плотной бумаги. Фотографии, слайды, негативы и рисунки, выполненные на прозрачной пленке, следует поместить в отдельный конверт из плотной бумаги. Вместе с авторским оригиналом на бумаге необходимо представить электронный вариант статьи на не использованном ранее диске или дискете. Автор должен записать на носитель конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названий статьи.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи Автора в журнале «Дерматология и венерология», а также/или размещение его текста в сети Интернет. В дальнейшем автор предоставляет право Редакции как лично, так и через представителей размещать в сети Интернет его рукопись без ограничений мест и количеств таких размещений.

Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий договора, является:

1. Осуществление Автором передачи авторского материала и сопроводительных документов Редакции лично по каналам почтовой связи.

2. Доработка Автором материала по предложению Редакции и/или рецензента и передача Редакции доработанного материала.

3. Визирование Автором материала / пробного оттиска/после завершения редакционно-издательской подготовки с учетом графика подготовки. Задержка Автором пробного оттиска дает Редакции право выпустить произведение в свет без авторской корректуры или отсрочить опубликование рукописи.

Редакция вправе в одностороннем порядке изменять условия Договора и корректировать его положения, публикуя уведомления о внесенных изменениях в Журнале (в Правилах для авторов Журнала), а также на сайте Издательства.

ФОРМАТ И СТРУКТУРА СТАТЕЙ

Заглавие должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указывается полное название учреждения и города.

Резюме (до 400 знаков) помещают перед текстом статьи. Оно не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Ключевые слова: от 3 до 10 слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Они помещаются под резюме с подзаголовком «Ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся).

Далее – введение, изложение основного материала, заключение, литература, resume и key words (англ.). Для оригинальных исследований – введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература, resume и key words (англ.)

На отдельных страницах представляются таблицы и рисунки с подписями к ним.

В разделе «Методика» обязательно указываются сведения о статистической обра-

ботке экспериментального или клинического материала. Не допускаются сокращения слов, кроме принятых комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц – СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

Объем рукописей. Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на украинском и английском языках), поля – не менее 25 мм. Страницы нумеруются последовательно, начиная с титульной. Объем статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) – 7 стр.; отчетов о конференциях – 3 стр.; рецензий на книги – 3 стр. Используйте колонтитул – сокращенный заголовок и нумерацию страниц, – содержащий не более 40 знаков (считая буквы и промежутки), для помещения вверху или внизу всех страниц статьи в журнале.

Иллюстрации и таблицы. Количество рисунков не должно превышать 5. Фотографии должны быть отпечатаны на белой глянцевой бумаге. Иллюстративные и фотоматериалы присылаются в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилии авторов и название статьи. В подписях под рисунками должны быть объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на черно-белую печать или уровнями серого в точечных форматах tif (300-600 dpi), bmp, или в векторных форматах Word for Windows (wmf), Corel Draw

(cdr). При оформлении графических материалов учитываются размеры печатного поля Журнала. Масштаб 1:1.

Литература. Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТом 7.1-2003. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. Сокращения для обозначения тома – Т, для номера – №, для страниц – С. В англоязычном варианте: том – Vol., номер – N, страницы – P.

Для монографий: если количество авторов не превышает четырех, то в описании печатается фамилия, инициалы первого автора, затем название книги, косая черта и перечисляются все четыре автора. Область выходных данных отделяется символами – точка и тире. Например: Оден М. Кесарево сечение: безопасный выход или угроза будущему?: Пер. с англ. / М. Оден: Пер. с англ. И. Назарова; Ред. В. Маслова. – М.: Между нар. шк. традиц. акушерства, 2006. – 188 с. Если количество авторов превышает четырех, то приводится название книги, затем ставится косая черта и фамилии первых трех авторов. Далее выходные данные, отделяемые точкой и тире. Например: Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практическое руководство для врачей / Айламазян Э. К., Потин В. В., Тарасова М. А. и др; Ред. Э. К. Айламазян. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 448 с.

Для статей из журналов и сборников работ: если количество авторов не превышает четырех, то печатается первый автор, полное название статьи (или главы), косая черта, все четыре автора, две косые черты, стандартное сокращенное или полное название журнала, год, том, номер выпуска, первая и последняя страницы статьи в источнике. Например: Кирющенко А. П. Поликистозные яичники / Кирющенко А. П., Сов-чи М. Г. // Акушерство и гинекология. – 1994. – №1. – С. 11-14.

Если количество авторов более четырех, то печатается полное название статьи

(или главы), косая черта, первые три автора и др., две косые черты, стандартное сокращенное или полное название журнала, год, том, номер выпуска, первая и последняя страницы. Например: Гигантская миома матки, осложненная илеофemorальным тромбозом и тромбозом болей легочной артерии / Тихомирова Н. И., Майорова О. В., Валетова В. В. [и др.] // Акуш. и гин. – 2006. – №3. – С. 53-55.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с его комментариями возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного ее варианта. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка). При предоставлении рукописи в Журнал Авторы несут ответ-

ственность за решение своих финансовых и других конфликтных ситуаций, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКИЕ ОРИГИНАЛЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экз. Журнала с опубликованной рукописью. Иногородним Авторам авторский оригинал Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского оригинала Журнала.

Адрес редакции:
61057, г. Харьков, ул. Чернышевская, 7/9.
E-mail: idvamnu@mail.ru
Сделать пометку: для Маврова Г. И.
Факс: (057) 706-32-03, тел.: (057) 706-32-00.