Дерматологія та Венерологія

ФАХОВИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 [66] 2014

Журнал заснований у 1996 р.

Головний редактор
Я. Ф. Кутасевич

Редакційна колегія:
Г. М. Біляєв,
Л. А. Болотна,
Г. М. Бондаренко (заст. головного редактора),
В. М. Волкославська,
М. С. Гончаренко,
Т. Г. Євтушенко,
Г. І. Мавров
І. О. Олійник,
Ю. В. Сметанін
Е. М. Солошенко,
В. С. Стадник (випускаючий редактор).

Науковий редактор:
Г. К. Кондакова

Рекомендовано
Вченою радою ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН»
Протокол № 10 від 09.10.2014 р.

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

Засновник
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН»

Електронна версія журналу «Дерматологія та венерологія» розміщена на сайті www. journal/idvamnu.com.ua; сайті Національної бібліотеки України ім. В.І.Вернадського www. nbuv.gov.ua; сайті Наукової Електронної Бібліотеки www.elibrary.ru та Google Scolar
Журнал «Дерматологія та венерологія» включено до Російського індексу наукового цитування (РНІЦ).

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.
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації серія КВ № 3912 від 27.12.1999 р.

© «Дерматологія та венерологія», № 4 (66), 2014 р.

Підписано до друку 11.12.2014 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.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3045 від 07.12.2007 р.

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

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

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець

© ТОВ «Оберіг», 2014.

ЗМІСТ

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Г.М. Бондаренко, Ю.В. Щербакова
Застосування місцевих засобів терапії в лікуванні гострокінцевих кондилом (огляд) 5

Г.І. Мавров, Л.Й. Піньковська, К.С. Орлова
Альтернативний підхід до етіотропного лікування інфекційних вульвовагінітів і бактеріального вагінозу (огляд літератури та власні дослідження) 21

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Г.М. Бондаренко, Т.В. Осінська, С.В. Унучко, Т.В. Губенко, С.К. Джораєва, Н.В. Кочетова, Т.В. Федорович
Перинатальні ризики: трихомоноз вагітних 35

В.В. Гончаренко, С.К. Джораєва, О.В. Щоголєва, І.М. Нікітенко, О.А. Безрученко
Мікробіологічний моніторинг інфекцій урогенітального тракту в умовах венерологічної клініки 44

В.В. Кутова, Г.А. Дунаєва, О.М. Білоконь, Ю.В. Щербакова
Досягнення та перспективи використання методів лабораторної діагностики сифілісу в Україні 54

І.М. Сербіна
Оцінка ступеня тяжкості гніздової алопеції 65

О.А. Сокол, О.П. Білозоров, О.Й. Мілютіна, Т.В. Частій, Е.Л. Баркалова, О.В. Шатілов
Деякі методичні проблеми генотипування *Treponema pallidum* 72

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник
Оцінка терапевтичної ефективності та переносимості препаратів Дерива і Дерива С у лікуванні вугрової хвороби 81

Т.В. Святенко, О.Г. Харитонова, О.А. Старостина
Комплексна терапія та реабілітація хворих на розацеа 93

Є.Г. Татузян, А.М. Біловол, С.Г. Ткаченко
Раціональна терапія вікових змін шкіри обличчя 100

Яссер Халед Абдель Карім Масадех
Алгоритм діагностики та лікування хворих на псоріатичну хворобу, асоційовану з глютеновою ентеропатією 109

З ІСТОРІЇ

О.Є. Карпенко
Йосип Семенович Сицянко – засновник та керівник першого клінічного інституту в Харкові 115

СОДЕРЖАНИЕ

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Г.М. Бондаренко, Ю.В. Щербакова
Применение местных средств терапии в лечении остроконечных кондиллом (обзор) 5

Г.И. Мавров, Л.И. Пиньковская, К.С. Орлова
Альтернативный подход к этиотропному лечению инфекционных вульвовагинитов и бактериального вагиноза (обзор литературы и собственные исследования)..... 21

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.М. Бондаренко, Т.В. Осинская, С.В. Унучко, Т.В. Губенко, С.К. Джораева, Н.В. Кочетова, Т.В. Федорович
Перинатальные риски: трихомоноз беременных женщин 35

В.В. Гончаренко, С.К. Джораева, Е.В. Щеголева, И.Н. Никитенко, А.А. Безрученко
Микробиологический мониторинг инфекций в условиях венерологической клиники 44

В.В. Кутовая, Г.А. Дунаева, О.Н. Белоконь, Ю.В. Щербакова
Достижения и перспективы использования методов лабораторной диагностики сифилиса в Украине 54

И.М. Сербина
Оценка степени тяжести гнездной алопеции 65

О.А. Сокол, А.П. Белозоров, Е.И. Милютина, Т.В. Частий, Э.Л. Баркалова, А.В. Шатилов
Некоторые методологические проблемы генотипирования *Treponema pallidum* 72

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник
Оценка терапевтической эффективности и переносимости препаратов Дерива и Дерива С в лечении угревой болезни 81

Т.В. Святенко, Е.Г. Харитонова, О.А. Старостина
Комплексная терапия и реабилитация пациентов с розацеа..... 93

Е.Г. Татузян, А.Н. Беловол, С.Г. Ткаченко
Рациональная терапия возрастных изменений кожи лица..... 100

Яссер Халед Абдель Карим Масадех
Алгоритм диагностики и лечения больных псориатической болезнью, ассоциированной с глютеновой энтеропатией..... 109

ИЗ ИСТОРИИ

А.Е. Карпенко
Иосиф Семенович Сыцянко – создатель и руководитель первого клинического института в Харькове..... 115

CONTENTS

RESEARCH VIEW

G.M. Bondarenko, I.V. Shcherbakova
The use of local therapies in the treatment of genital warts (review) 5

G.I. Mavrov, L.I. Pinkovskaya, K.S. Orlova
An alternative approach to the causal treatment of infectious vulvovaginitis and bacterial vaginosis (review of the literature and our own research) 21

ORIGINAL RESEARCHES

G. Bondarenko, T. Osinska, S. Unuchko, T. Gubenko, S. Dzhoraeva, N. Kochetova, T. Fedorovich
Perinatal risk: trichomoniasis pregnant women 35

V.V. Goncharenko, S.K. Dzhoraeva, E.V. Schegolyeva, I.N. Nikitenko, A.A. Bezruchenko
Microbiological monitoring of infection in venerological clinic 44

V.V. Kutovaja, G.A. Dunaeva, O.N. Belokon, I.V. Shcherbakova
Achievements and prospects of using of laboratory diagnostics methods of the syphilis in Ukraine 54

I.M. Serbina
Assessment of the severity of alopecia areata 65

O.A. Sokol, A.P. Belozorov, E.I. Milutina, T.V. Chastii, E.L. Barkalova, O.V. Shatilov
Some methodological problems genotyping of *Treponema pallidum* 72

CLINICAL OBSERVATIONS

Y.F. Kutasevych, I.O. Oliinyk
Assessment of therapeutic efficacy and tolerability Deriva and Deriva C in acne treatment 81

T.V. Sviatenko, O.G. Kharytonova, O.A. Starostina
Complex therapy and rehabilitation of patients with rosacea 93

E.G. Tatuzyan, A.N. Belovol, S.G. Tkachenko
Rational therapy of age-related changes of skin 100

Yasser Khaled Abdel Karim Masadeh
Diagnostic and treatment of patients with psoriatic disease associated with gluten enteropathy 109

FROM HISTORY

A.E. Karpenko
Joseph Semenovich Sicianko – founder and chief of the first clinical institute in Kharkov 115

УДК 616.-006.5-02:576.858.15]-082

ЗАСТОСУВАННЯ МІСЦЕВИХ ЗАСОБІВ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ГОСТРОКІНЦЕВИХ КОНДИЛОМ (ОГЛЯД)

Г.М. Бондаренко, Ю.В. Щербакова

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. *У статті представлений огляд сучасної науково-медичної літератури з питань лікування захворювань, викликаних вірусом папіломи людини, вивчення практичного досвіду і клінічного значення застосування методів зовнішньої терапії - модифікатора імунної відповіді іміквімоду в терапії гострокінцевих кондилом.*

Ключові слова: *вірусом папіломи людини, гострокінцеві кондиломи, лікування, модифікатор імунної відповіді, зовнішній засіб Іміквімод 5%,.*

Інфекції, що викликані вірусом папіломи людини (ВПЛ) відносяться до найбільш розповсюджених в світі інфекційних захворювань. При цьому вони не обмежуються поширенням лише серед осіб, що належать до уразливих груп населення щодо зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), та ВІЛ (які часто змінюють статевих партнерів, вживають наркотичні речовини, тощо), а охоплюють всі шари суспільства.

Метою даної роботи був аналіз сучасних літературних даних з питань лікування захворювань, які викликані вірусом папіломи людини, вивчення практичного досвіду і клінічного значення застосування різноманітних методів терапії.

За даними спостережень, розповсюдженість ВПЛ-інфекції серед населення варіює від 4 до 35% та безпосередньо залежить від кількості статевих партнерів [11, 36].

Досліджено, що 20 % різних форм раку в жінок й 10 % у чоловіків виникають у зв'язку з попереднім зараженням папіломавірусом [3, 4, 24].

Результатом активного перебігу папіломавірусної інфекції (ПВІ) є епітеліальні новоутворення як шкіри, так і слизових, що проявляються часом через місяці, а то й роки після первинного інфікування. Традиційними органами-мішенями для ВПЛ є насамперед шкірні покриви й слизові оболонки аногенітальної ділянки та верхніх дихальних шляхів, рідше порожнини рота, стравоходу, прямої кишки, кон'юнктиви ока [11].

Бородавки, які є доброякісною гіперплазією шкіри, зустрічаються найчастіше. За даними американських дослідників, вони становлять близько 8% діагнозу усіх пацієнтів дерматологічного прийому [34, 46].

У загальній популяції бородавки виявляються в 7-10%, переважно в дітей шкільного віку й молодих людей. ВПЛ стійкі до холоду й високих температур і передаються безпосередньо в процесі контакту. Передачі інфекції сприяють мікротравми, відвідування басейнів і спортивних залів.

У дітей ПВІ найчастіше представлена простими бородавками. Захворюваність у дитячому віці, за різними даними, становить від 3

до 20% [34]. Вважають, що ПВІ в дітей носить транзиторний характер, і активні прояви вірусу зникають у результаті ефективної імунної відповіді. Зараження може відбуватися як від матері-носійки ПВІ (внутрішньоутробно, трансплацентарно або в процесі пологів), так і пізніше в процесі життя [12, 22].

За деякими даними, представники таких професій як м'ясники, ветеринари, працівники рибопереробних виробництв мають підвищений ризик захворюваності на бородавки в ділянках кистей рук, обумовлені ВПЛ 7-го типу[11].

За даними дослідників, у пацієнтів з проявами плоскоклітинного раку шкіри, а також з преепітеліоматозами (актинічний кератоз) спостерігається підвищений вміст у сироватці крові антитіл до ДНК ВПЛ [38].

За деякими даними, ВПЛ 1-го і 2-го типів, асоційовані з carcinoma in situ (хвороба Боуена) [35].

Зв'язок ПВІ з неоплазіями епідермального походження підтверджується існуванням такої нозологічної форми, як бородавчаста епідермодисплазія, рідкісним генодерматозом, з притаманною йому імуногенетичною схильністю до інфекції шкіри, обумовленою ВПЛ 5-го і 8-го типів. Це – хронічні дисеміновані висипання ПВІ і, оскільки дані типи ВПЛ є онкогенними, в цих пацієнтів уже у віці 30-40 років можуть спостерігатися множинні висипання, характерні для плоскоклітинного раку шкіри, на відкритих ділянках шкіри [24, 32].

Гострокінцеві кондиломи в деяких літературних джерелах називаються «геніталь-ними бородавками», термін, що підкреслює етіологію цих утворень. ПВІ слизової та перехідної частини епітелію є найпоширенішою ІПСШ, і зустрічається вдвічі частіше, ніж генітальний герпес [45]. ПВІ геніталій має тенденцію до постійного зростання і становить на сьогодні серйозну проблему для здоров'я населення, особливо з огляду на онкогенну роль окремих типів ВПЛ слизових (16 і 18) у розвитку раку шийки матки й, можливо, карциноми слизової анального отвору [3].

В аногенітальній ділянці зазвичай виявляють ВПЛ типів 6, 11, 16, 18,31, 33, 35, 41 й 42, причому можлива наявність в одного хворого декількох типів вірусу одночасно. Онкогенні можливості притаманні також ВПЛ-31, 33, 35, 38-40, 51-55. Аногенітальні бородавки (гострокінцеві кондиломи) є лише частиною спектра уражень, викликаних ВПЛ[11, 46].

Клінічні прояви ПВІ у вигляді кондилом спостерігаються в 3-5% людської популяції, в 10-15% населення має місце прихований перебіг інфекції, що розцінюється як «резервуар» і джерело інфекції у разі її реактивації. За іншими даними, асимптомне носійство ВПЛ має місце в 25% жінок у віці до 25 років [11].

За даними спостережень, гострокінцеві кондиломи зустрічаються приблизно у 1% сексуально-активного населення США, на їх частку також доводиться 25% всіх діагнозів, встановлених в клініках сечостатевої медицини Великої Британії [45]. За даними епідеміологічних досліджень, середній вік тих, хто хворіє на кондиломи, в Європі становить 31 рік, віковий «розкид» складає від 2 до 68 років з піком захворюваності у віці 20-24 роки [36, 37].

В аналізі факторів ризику інфікування ВПЛ і розвитку неопластичних процесів особлива увага приділяється ранньому початку статевого життя (дія канцерогенних факторів на незрілий епітелій шийки матки), частій зміні статевих партнерів, наявності супутньої урогенітальної інфекції, використанню оральних контрацептивів, тощо [9, 11, 20]. Більшість випадків кондилом аногенітальної локалізації є результатом статевого контакту. За статистикою, більше половини жінок - статевих партнерок чоловіків, котрі мають кондиломи, також заражені ВПЛ. Число заражених серед чоловіків – статевих партнерів жінок, які страждають на кондиломи, ще вище (від 49 до 94% за різними даними). Перианальна локалізація кондилом цілком може бути результатом нестатевого зараження, однак високе розташування кондилом по ходу прямої кишки, на думку багатьох авторів, носить, безпе-

речно, статевий характер [7, 11, 13, 36]. В 65-70 % випадків гострокінцеві кондиломи виявляють при обстеженні обох статевих партнерів. Передача ВПЛ сексуальному партнерові в одностатевих парах в 5-10 разів частіше, ніж у гетеросексуалів. Доведено, що онкогенний фрагмент геному ВПЛ присутній на сперматозоїдах [11].

Можна виділити наступні форми перебігу ПВІ статевих органів:

1) латентна (відсутність клінічних проявів і морфологічних ознак при визначенні ДНК ВПЛ);

2) субклінічна (мінімально виражена клініка, мінімальні морфологічні ознаки альтерації при визначенні ДНК ВПЛ);

3) клінічна (активні клінічні прояви у вигляді кондилом і дисплазії різного ступеня виразності при визначенні ДНК ВПЛ) [4, 17].

Слід пам'ятати, що існує висока вірогідність зараження ПВІ дітей, з подальшою появою в них гостокінцевих кондилом. Можливі три шляхи передачі інфекції: перинатальний (внутрішньоутробно, у процесі пологів), горизонтальний (самозараження й «нестатеве» зараження при контакті), зараження внаслідок сексуального насильства [42].

Науковцями продемонстровано існування кондиломатозу гортані й анальних кондилом у немовлят від матерів з активними клінічними проявами кондилом. Відомі випадки самозараження перианальної ділянки внаслідок перенесення вірусу від звичайних бородавок на кистях. У такий же спосіб може відбуватися гетерозараження як прямого, так і непрямого інфікування внаслідок користування спільними ваннами й рушником. Описано випадки ятрогенної передачі ПВІ, через нестерильні інструменти, медичні рукавички, вапоризовану інфіковану тканину після лазерної деструкції.

За даними спостережень встановлено, що у віці дитини до 3-х років має місце перинатальне зараження, підтвердженням чому служить виявлення вцих випадках здебільшого ВПЛ 2-го типу (тобто вірус звичайних бородавок). У віці дитини старше 3-х років і в разі виявлення в утвореннях ВПЛ-6 або -11 типів, можна припускати статевий шлях зараження, тоді як наявність у цьому віці ВПЛ-2 типу свідчить про самозараження або інше походження, відкидаючи статевий шлях [12, 22, 30].

У чоловіків кондиломи локалізуються здебільшого в ділянці крайньої плоті, по вінцевій борозні, на голівці статевого члена. За даними літератури, в 20-25% випадків може спостерігатися також внутрішньоуретральна локалізація кондилом, здебільшого на межі 1,5 см від виходу уретри (човнувата ямка). Перианальна локалізація можлива в гетеросексуалів, але частіше зустрічається в гомосексуалістів. Можлива також інша локалізація – мошонка, пахові складки[11].

У жінок висипи, як правило, локалізуються навколо входу в піхву, на малих та великих статевих губах. Внутрішньоуретральна локалізація зустрічається набагато рідше, ніж у чоловіків (4-8% випадків). У 20% випадків має місце перианальна локалізація [4, 5, 41].

Локалізація висипань усередині заднього проходу, особливо множинні висипання, зустрічаються здебільшого в осіб з неодноразовими анальними статевими контактами або в разі імуносупресії.

Негенітальна локалізація кондилом, а саме в ділянці червоної облямівки губ, гортані, на слизовій ротової порожнини спостерігається рідко й найчастіше пов'язана з імуносупресією [6, 11, 15].

Інкубаційний період при зараженні ПВІ варіює від 3 тижнів до 9 місяців (у середньому - 3 місяці). Вірус, потрапляючи на шкіру або слизову оболонку, проникає в клітину й впроваджується в ядро. Він може залишатися там у неактивному стані довгий час. За певних умов зниження захисних сил організму вірус починає розмножуватися в ядрі, викликаючи проліферацію епітеліальної тканини, й проникає в інші клітини.

У наукових дослідженнях для визначення білків вірусної оболонки всіх типів ВПЛ застосовуються імунологічні методи з використанням пероксидазної й антипероксидазної реакцій. Для ідентифіка-

ції типу вірусу використовуються методи молекулярної біології, у тому числі ДНК-гібридизації та полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). Точне визначення фізичного статусу ДНК ВПЛ у клітині надзвичайно важливе для прогнозування розвитку неопластичних процесів[11].

Особливістю циклу інфікування ВПЛ є можливість уникати імунної відповіді. В глибоких прошарках базального шару епітелію, де персистує ВПЛ, реплікація вірусу мінімальна, клітинний лізис відсутній, тому розпізнавання вірусу імунною системою незначне. По мірі наближення до рогового шару епітелію, зі зростанням ступені диференціації клітин епітелію, прискорюється реплікація вірусної ДНК. У процесі десквамації епітелію проходить відшарування навантажених вірусом епітеліальних клітин та таким чином «уникання» імунної відповіді організму.

Морфологічні дослідження проявів ПВІ виявили наявність папіломатозу, гіпер- та паракератозу. Клітини верхніх відділів шипуватого й зернистого шарів вакуолізовані, не містять гранул кератогіаліну, їхні ядра оточені світлим обідком (койлоцити), відзначається екзоцитоз лімфоїдних елементів. Койлоцити розглядаються в цей час як маркер ПВІ при цитологічній і морфологічній діагностиці, є специфічними клітинами - деструктивно зміненими епітеліоцитами з різко зниженим метаболізмом. У їхній цитоплазмі майже повністю відсутня рибонуклеїнова кислота (РНК), глікоген, а в ядрах - ДНК. Койлоцити можуть перетворюватися майже повністю в балоноподібні клітини. У процесі патогенного впливу вірусу вміст клітини «викидається» у міжклітинний простір разом з вірусними частками, які попадають у макрофаги, проникають у судини капілярного сплетіння, являючись резервуаром ПВІ [11].

Незважаючи на велику кількість рекомендацій з лікування ПВІ, вони здебільшого носять загальний характер, і не завжди можуть застосовуватися в повсякденній практиці.

Сучасні рекомендації по лікуванню генітальних бородавок, включають в себе як самостійну терапію, так і лікування, яке проводить лікар.

Жоден із пропонованих на сьогоднішній день методів лікування не забезпечує відсутність рецидивів, наявність яких можна трактувати як неуспіх в лікуванні [15, 25].

Багато авторів звертають увагу на можливий спонтанний регрес висипань, що може спостерігатися не тільки при бородавках, але також при кондиломатозі, включаючи дисплазію III ступеня. За деякими даними, спонтанний регрес кондилом простежувався в 20-30% випадків свіжого зараження, тобто протягом перших 6 місяців існування активних проявів. Але він виключений у пацієнтів у стані імуносупресії[13, 49].

Специфічного лікування бородавок і кондилом на цей час не існує. Мета лікування: зникнення макроскопічно видимих уражень шкіри, що досягається різними деструктивними методами, а саме хімічною деструкцією й різними аблятивними методиками [1, 8, 23].

За даними закордонних авторів, лікування бородавок і кондилом потребує значних витрат, оскільки як мінімум 20% всіх пацієнтів для досягнення бажаного результату від лікування змушені відвідувати лікаря понад 10 разів.

Методи, які застосовуються в лікуванні уражень шкіри та слизових оболонок, що викликані ВПЛ можна розподілити на декілька груп:

1. Хімічна деструкція (солкодерм, ферезол, трихлороцтова кислота 80-90%);

2. Фізична деструкція (хірургічне висічення, кріодеструкція, лазерна деструкція, електрокоагуляція тощо);

3. Антимітотичні препарати (подофілін 10-25%, подофілотоксин 0,5%, епіген-спрей, 5-фторурациловий крем 5%).

4. Імунотерапія із застосуванням інтерферонів і їх індукторів (циклоферон, інтерферон, тощо).

5. Топічні модифікатори імунної відповіді («Алдара»- іміквімод 5% крем,

Установлено, що після деструкції видимих висипань вірус персистує у зовні здоровому епідермісі, призводячи до частих рецидивів (близько 30%). За різними даними, ефективність лікування екзофітних кондилом становить від 50 до 94%. При цьому найбільш поширеними є аблятивні техніки, які також визнаються найефективнішими, тобто забезпечують зникнення висипань після одноразової обробки [49-51].

При хірургічному висіченні, кріодеструкції, лазерній деструкції та електрокоагуляції відсоток повного зникнення висипань становить від 31 до 93%. Однак ці ж способи лікування дають високий відсоток рецидивів у перші 3 місяці після лікування (від 21 до 95%). Приблизно такі ж результати було отримано при абляції новоутворень за допомогою інфрачервоного коагулятора, з тією лише різницею, що ступінь запальної післяопераційної реакції була набагато меншою, і відповідно строки загоєння були коротшими [43, 50, 51].

За даними аналізу літератури, проведеного комітетами доказової медицини (Cochrane Central Register of Controlled Trials), щодо ефективності зовнішньої терапії шкірних бородавок в імунокомпетентних пацієнтів лише застосування саліцилової кислоти й кріотерапії не викликає сумнівів з погляду методології і статистичної репрезентативності. При цьому як кератолітики, так і кріотерапія, на думку широкого загалу фахівців, є методами лікування «першої лінії», у той час як, наприклад, вапоризацію новоутворень вуглекислотним лазером рекомендують застосовувати у випадку резистентного, персистуючого й рецидивуючого перебігу ПВІ [50, 51]. З іншого боку, для лікування кондилом кріотерапія не є цілком вдалим методом лікування, оскільки метод болісний, дає високий відсоток рецидивів.

За даними літератури, застосування цитостатичних препаратів, імунотерапії та хімічної деструкції не забезпечує моментального зникнення екзофітних висипань, однак забезпечує зниження рівня рецидивів (11-36%) [26, 47].

Застосування антимітотичних препаратів обумовлено прагненням мінімізувати побічні ефекти загального лікування, між тим вони не виключають місцевого токсичного впливу. До цієї групи належать подофілін і подофілотоксин, 5-фторурацил, сульфат блеоміцину й ін. За даними літератури, ці препарати не мають переваг перед іншими методами. У процесі лікування завжди відзначається більш-менш виражена запальна реакція на місцеве нанесення препарату, що, очевидно, також є елементом лікування, поряд з прямою антимітотичною і цитостатичною дією, активізувати механізми місцевої імунної відповіді [26, 36, 44].

Подофілотоксін протипоказаний при вагітності. Тому слід рекомендувати жінкам дітородного віку застосовувати методи контрацепції або утримуватися від сексуальних контактів під час терапії.

Незважаючи на певний арсенал препаратів і методик для лікування новоутворень ПВІ, жоден з них не є етіотропним і патогенетично обґрунтованим і не забезпечує остаточного припинення процесу появи нових висипань та їх поширення.

Оскільки проліферація бородавок контролюється імунною системою, застосування імуномодуляторів є цілком доречним і виправданим, бо дозволяє впливати безпосередньо на процеси формування місцевої імунної відповіді. До імуномодуляторів відносять як імуностимулятори, так і імуносупресивні агенти [19].

Визначено механізми противірусної активності інтерферонів, які полягають в індукції синтезу протеїнкінази, здатної фосфорилювати один з ініціюючих факторів трансляції. Саме блокуванням інтерферонами стадії ініціації трансляції і руйнуванням іРНК вірусу пояснюють їхній універсальний механізм дії при інфекціях, викликаних різними вірусами [19].

Показано ефективність інтерферонів при утвореннях ПВІ, а також у разі вірусних ускладнень при трансплантації органів на тлі застосування імунодепресантів, однак вона менш вивчена. Переважна більшість клі-

нічних спостережень пов'язана із застосуванням рекомбінантних альфа-інтерферонів різних фірм (реаферон, реальдерон, роферон А, інтрон А, берофор і ін.) [14, 18].

Різноманітність клінічних ефектів інтерферонів пов'язана з трьома відомими механізмами їхньої дії – антивірусною, імуномодулюючою, антитуморогенною. Разом з тим, широке використання інтерферонів дало змогу виявити низку таких небажаних побічних ефектів, як: грипоподібний синдром, цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, синдром депресії, автоімунний синдром тощо.

Як правило, зазначені негативні явища спостерігаються внаслідок передозувань або тривалих, багатомісячних курсів лікування інтерфероном, що не є випадком лікування активних проявів ПВІ. Варто зауважити, що частота виявлення перерахованих ускладнень не перевищує 1,5 %, причому більшість із них мають оборотний характер і зникають після відмінення препаратів [18, 19].

Незважаючи на успіхи імунотерапії, ефективність лікування кондилом у хворих на ВІЛ не перевищує таку при традиційних методах лікування, напевне, причина в тому, що мобілізація місцевого імунітету в цьому випадку є проблематичною [20, 21].

За даними дослідників, до клінічно найбільш перспективних низькомолекулярних індукторів належать циклоферон, аміксин, а також деякі високомолекулярні природні й синтетичні полімери – лорифан, полудан, кагоцел. Попри те, що активність індукторів практично аналогічна активності інтерферонів, індуктори мають свої точки дотику в імунній системі. Наприклад, аміксин викликає повільну продукцію інтерферону Т-лімфоцитами, а циклоферон викликає термінову продукцію інтерферону В-лімфоцитами [5, 16].

Досягти підвищення ефективності лікування шкірних форм ПВІ можна також за рахунок комбінації декількох методів, у тому числі імунотерапії з деструкцією [6].

В лікуванні епітеліальних новоутворень, викликаних ПВІ, також застосовувалися топічні ретиноїди, топічний вітамін D3, гелі диклофенаку на основі гіалуронової кислоти, що використовуються для зовнішнього лікування новоутворень епітеліального походження іншого генезу (себорейні, актинічні кератоми, інші преканкрози). Однак механізм їхньої дії остаточно не вивчений, а тому ефективність препаратів, за різними джерелами, відрізняється [10,16, 48].

Принципово новим направленням в лікуванні активних проявів ПВІ є застосування вакцини проти ВПЛ високого онкогенного ризику (16, 18), спрямоване на профілактику рака шийки матки. Даний вид лікування відрізняється специфічністю дії, однак належить уточнити показання до застосування вакцини, категорії пацієнтів, належних до вакцинації [2, 29].

За даними закордонних авторів, лікування бородавок і кондилом потребує значних витрат, оскільки як мінімум 20% всіх пацієнтів для досягнення бажаного результату від лікування змушені відвідувати лікаря понад 10 разів. Що не є зручним як для пацієнта, так і для лікаря. Більшість методів терапії ПВІ потребує додаткового обстеження та/або проведення лікування лікарем.

В лікуванні уражень шкіри та слизових, що викликані ВПЛ, з успіхом використовується хіміотерапевтичний засіб для місцевого застосування Алдара, 5% крем іміквімоду. Цей метод терапії відноситься до методів так званої «першої лінії», коли топічне лікування може проводитись пацієнтом під контролем лікаря.

Іміквімод – модифікатор імунної відповіді. Засобу не притаманна пряма антивірусна активність. Іміквімод стимулює як вроджений так і набутий імунітет. На реакції вродженого імунітету вплив відбувається шляхом активації Toll-подібних рецепторів, що експресовані моноцитами, макрофагами і дендритними клітинами, яка індукує продукцію цитокінів та хемокінів, залучених до реакції вродженого імунітету. Продукуються цитокіни: IFN-a, TNF-a, інтерлейкіни (IL-1, -5, -6, -8, -10, -12) та хемокіни: GM-CSF, MIP-1a, MIP-1b, MCP-1. Також відбувається

стимуляція активності природних кілерів (NK-клітин)[28, 32, 33, 38-40].

Також іміквімод спричиняє вплив на клітинний імунітет. Підсилює міграцію клітин Лангерганса в регіонарні лімфатичні вузли, що посилює презентацію антигенів Т-клітинам. Цитокіни (такі як IL-12 і TNF) стимулюють секрецію IFN-g NK-клітинами та Т-лімфоцитами. При гістологічному дослідженні біоптатів шкіри при лікуванні іміквімодом спостерігається лімфоцитарна інфільтрація [28, 32, 33, 38-40].

Завдяки стимуляції вродженого імунітету отримується швидка, неспецифічна загасаюча відповідь, яка приводить до регресії симптомів. А завдяки впливу на адаптивний клітинний імунітет спостерігається повільна, специфічна відповідь, що приводить до ремісії.

Також іміквімод індукує апоптоз ракових клітин шкіри. Результати досліджень invivo&invitro вказують на те, що іміквімод викликає апоптоз клітин пухлин. Це відбувається в обхід механізмів стійкості до апоптозу, притаманних пухлинним клітинам. Іміквімод стимулює викид цитохрому С в мітохондріях Bcl-2-залежним шляхом і індукує каспазу-3. Ефект іміквімоду не залежить від активації рецептора CD95 (системи рецепторів FAS / APO-1) або системи рецепторів TRAIL. Прямий і селективний ефект індукції апоптозу клітин пухлин дає ефект синергізму з його імуномодулюючими властивостями, що прискорює видалення епітеліальних пухлин [32, 38, 39].

З самого початку імунотерапія іміквімодом позиціонувалася як лікування новоутворень ВПЛ на слизових оболонках [31, 40]. До переваг даного методу лікування також належить стійкість терапевтичного результату, що, очевидно, можна пов'язати з корекцією місцевого імунітету в процесі лікування.

Проводилося рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване порівняльне дослідження (L. Edwards, A. Ferenczyetal.) для оцінки ерадикації бородавок у 311 пацієнтів віком від 18 років, з кількістю зовнішніх аногенітальних бородавок від 2 до 50. Результати лікування іміквімодом, згідно з отриманими даними, по закінченні лікування дали 13% рецидивів протягом перших трьох місяців й забезпечили безрецидивний стан у наступні 3 місяці, що значно нижче відсотка рецидивів при загальноприйнятих методах лікування.

За результатами рандомізованого, порівняльного дослідження (H. Schofer, A. Van Ophovenetal) довгострокової ефективності 5% крему іміквімод і звичайних методів абляційних терапії при лікуванні зовнішніх аногенітальних бородавок, іміквімод крем 5% в якості монотерапії (93,7%) або в комбінації з абляцією (91,5%) виявився ефективнішим, ніж тільки абляційна терапія (73,6%), що проявилося в вірогідній відміні - зменшенні частоти рецидивів успішно вилікуваних бородавок аногенітальної області

Отримані дані клінічного дослідження, де з'ясовували ставлення пацієнтів до наявності у них генітальних бородавок і до лікування цих бородавок препаратом іміквімод та іншими методами. Було встановлено, що пацієнти оцінили 5% крем іміквімод як ефективний засіб лікування, який призводить до зникнення бородавок за прийнятний період часу (у 78% пацієнтів це відбулося вже протягом перших 4 тижнів), викликає мінімальну болісність і зручний в застосуванні[27].

В дослідженні, що проводилося в різних центрах Європи, Канади, Мексики, Латинської Америки, Австралії та Південної Африки (O'Mahonyetal), спостерігали пацієнтів відносно часу зникнення геніальних бородавок, зручності застосування та відсутності болю при проведенні лікування та задоволення результатами терапії. Більше 60% пацієнтів оцінили іміквімод вище, ніж подофілін та трихлороцтову кислоту та більше 50% пацієнтів - вище, ніж кріо- та лазерну терапію.

При виникненні місцевих реакцій в області нанесення препарату при застосуванні іміквімоду при необхідності можна

зробити паузу в кілька днів. В пілотних клінічних дослідженнях(G. Von Kroghetal) зникнення бородавок спостерігалося у 56% пацієнтів. Більший відсоток жінок (77%) порівняно з чоловіками (40%) відзначили зникнення бородавок. У дослідження увійшли, здебільшого, чоловіки після циркумцизії. Медіана часу до зникнення бородавок у жінок виявилася менше (8 тижнів) порівняно з чоловіками (12 тижнів). Був відзначений низький відсоток рецидивів (13%).

Іміквімод-крем (препарат «Алдара»), що випускається в пакетиках для одноразового застосування, наноситься на бородавки 3 рази на тиждень перед сном, а на наступний ранок ділянку нанесення очищується водою і м'яким милом. Лікування триває до зникнення бородавок, але не більше 16 тижнів.

Шкірні реакції на іміквімод зазвичай розвиваються після 3-4 тижнів (для порівняння, на подофіллотоксін- на 3 день терапії). Більшість з них проходить самостійно під час паузи між застосуваннями в кілька днів. Рідкісним ускладненням є болісні ерозії або набряк при терапії множинних кондилом в препуціальному мішку статевого члена. Пацієнтам слід порадити звернутися до лікаря при виникненні даного ускладнення. Симптоматична терапія включає в себе місцеве застосування кортикостероїдів до поліпшення стану.

Нами розроблено алгоритм (рис.1), який дає змогу лікареві обрати найбільш доцільну тактику ведення пацієнта з рекомендаціями по застосуванню місцевих засобів терапії для самостійного використання або методи деструкції, які проводить лікар.

Рисунок. 1. Алгоритм лікування гострокінцевих кондилом.

У зв'язку з тим, що останнім часом відзначається значне зростання кількості звернень в клініки з приводу ІПСШ, є доцільним використовувати методи лікування, що здатні призвести до зниження кількості візитів до лікаря. Рішенням проблеми є застосування препаратів для терапії в амбулаторних умовах. Окрім того, особливої уваги заслуговують методи лікування, що сприяють тривалій ремісії з низьким рівнем рецидивів.

Цим вимогам відповідає засіб іміквімод. Наведені дані свідчать про те, що терапією вибору при лікуванні гострокінцевих кондилом є іміквімод (Альдара). Він показаний до застосування як для чоловіків, так і для жінок.

Засобу Альдара віддають перевагу більшість пацієнтів, що підтверджено клінічними спостереженнями.

Альдарі притаманні: висока ефективність, здатність знизити кількість рецидивів. Препарат рекомендований до застосування в лікуванні гострокінцевих кондилом міжнародними керівництвами (Європейське керівництво з лікування ІПСШ (IUSTI); American Medical Association Consensus Conference (консенсус американської медичної асоціації), ECHPV (Європейський Курс з HPV-асоційованої патології); Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC (Керівництво з лікування ЗПСШ Центра з контролю та попередження захворювань).

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляковский В.Н. Лечение папилломавирус–ассоциированных кондилом наружных половых органов / В.Н. Беляковский // Иммунопатология, аллергология и инфектология. – 2003. – № 1. – С. 88-93.

2. Вакцинация против вируса папилломы человека у взрослых (церварикс, глаксосмиткляйн), исследование PATRICIA / [Paavonen J., Jenkins D., BoschX. F. Et al.] // Репродуктив. здоровье женщины. – 2008. – № 4. – С. 96 - 99.

3. Волошина Н.Н. Предраковые заболевания шейки матки: диагностика, лечение, профилактика: метод.рекомендации / Н.Н. Волошина, Н.А. Волошина. – Запорожье, 2005. – 32 с.

4. Запорожан В.М. Генітальна папіломавірусна інфекція у жінок / В.М. Запорожан, Н.М. Рожковська, О.В. Шевчук // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2006. – № 6. – С. 119-121.

5. Иванян А.Н. Панавир в комплексном лечении патологии шейки матки, обусловленной вирусом папилломы человека / А.Н. Иванян, Н.Ю. Мелихова, Е.В. Галицина // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 57.

6. Клинико–иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папил-

REFERENCES

1. Belyakovsky V.N. Lechenie papillomavirus-associirovannich condilom naryznich polovich organov // Immunopathologia, allergologia i infektologiya. – 2003. – № 1. – P. 88-93.

2. Raavonen J., Jenkins D., Bosch XF et al.Vaccinacia protiv virusa papillomy cheloveka y vzroslih (Cervarix, GlaxoSmithKline), issledovanie PATRISIA // Reproductivnoe zdorovie zenshin. – 2008. – № 4. – P. 96 -99.

3. Voloshin N.N., Voloshin N.A. Precdrakovie zabolevania sheiki matki: diagnostika, lechenie, profilaktika: metod. rekomendatii. – Zaporozhye, 2005 – 32p.

4. Zaporozhan V.M., Rozhkovska N.M., Shevchuk O.V. Genitalna papillomavirusna infectia y zinok // Pediatria, akysherstvo, ginekologia. – 2006. – № 6. – P. 119-121.

5. Ivanyan A.N., Melikhova N.Y., Galitsina E.V. Panavir v kompleksnom lechenii pathologii sheiki matki,obyslovlennoi virusom papilloma cheloveka // Lechashyi vrach. – 2003. – № 4. – P. 57.

6. Sperling N.V., Zuev A.V., Vengerovskiy A.I., Sperling I.A. Clinico-immunologicheskoe obosnovanie taktiki vedenia bolnich s papillomavirusnoi infectiei // Klinicheskaya Dermatologia and Venereologia. – 2008. – № 5. – P. 22-25.

ломавирусной инфекцией гениталий / Н.В. Шперлинг, А.В. Зуев, А.И. Венгеровский, И.А. Шперлинг // Клин. дерматология и венерология. – 2008. – № 5. – С.22-25.

7. Комбинированная терапия рецидивирующих аногенитальных бородавок / [Ю.Н. Перламутров, А.М. Соловьев, Р.Р. Атауллаханови др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2003. – № 6. – С. 50-52.

8. Кривошеев Б.Н. Терапевтическая эффективность солкодерма у больных с папилломавирусными поражениями кожи и слизистых оболочек / Б.Н. Кривошеев, Ю.Н. Криницына // Synopsis medicinalis. – 2003. – № 1. – С. 42-46.

9. Кубанов А.А. Факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека и молекулярные механизмы злокачественной трансформации инфицированных тканей / А.А. Кубанов // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2005. – № 3. – С. 21-25.

10. Кузьмин В.Н. Опыт применения глицирризиновой кислоты в лечении беременных с гепатитом В и С / В.Н. Кузьмин, Э.З. Рабинович, Ю.В. Королева // Мед. помощь. – 2004. – № 5. – С. 21.

11. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Харьков.: Факт, 2007. – 792 с.

12. Мазитова Л.П. Особенности клинического лечения, диагностика и подходы к терапии папилломавирусной инфекции в детском возрасте. / Л.П. Мазитова, Л.К. Асламазян, Л.С. Намазова // Педиатр. фармакология. – 2006. – Т. 3, № 6. – С. 51-54.

13. Нагорный А.Е. Современная терапия папилломавирусной инфекции половых органов у мужчин и женщин / А.Е. Нагорный, Е.Ю. Гурженко // Репродуктив. здоровье женщины. – 2008.– № 5. – С. 194- 97.

14. Опыт применения генферона и йодантипирина в лечении рецидивирующих остроконечных кондилом / Н.В. Шперлинг, А.И. Венгеровский, Е.Э. Энгель, Л.М. Чукаева // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2008. – № 1. – С. 56-57.

7. Perlamutrov Y.N., Soloviev A.M., Ataullakhanov R.R. et al. Combinirovannaya terapia recidiviryushich anogenitalnych borodavok // Clinical. Dermatology and Venereology. – 2003. – № 6. – P. 50-52.

8. Krivosheev B.N., Krinitsyna Y.N. Therapevticheskaya effektivnost Solkodermay bolnich s papillomavirusnymi porageniami kogi I slizistoi obolochek // Synopsis medicinalis. – 2003. – № 1. – P. 42-46.

9. Kubanov A.A. Factori riska infitirovania virusom papilloma cheloveka I molecularnie mechanismy zlokachestvennoi transformatii infitirovannich tkanei // Vestn. Dermatologii i Venereologii. – 2005. – № 3. – P. 21-25.

10. Kuzmin V., Rabinovich E.Z., Queen Y. Opyt primenenia glycyrrhizinovoi kislity v lechenii beremennich s gepatitom B i C // Med. help. – 2004. – № 5. – P. 21.

11. Mavrov I.I., Bolotnaya L.A., Serbina I.M. Fundamentals of diagnosis and treatment in Dermatology and Venereology. – Kharkiv.: Fact, 2007 – 792 p.

12. Mazitova L.P., Aslamazian L.K., Namazova L.S. Osobennosti clinicheskogo lechenia, diagnostika I podhody k therapii papillomavirusnoi infectii v detskom vozraste // Pediatric. Pharmacologia. – 2006 – Vol. 3, № 6. – P. 51-54.

13. Nagornyi A.E., Gurzhenko E.J. Sovremennaya terapia papillomavirusnoi infectii polovych organov y myzchin I genshin // Reproductivnoe zdorovie zenshiny. – 2008.– № 5. – P. 194- 97.

14. Sperling N.V., Vengerovskiy A.I., Engel E.E., Chukaeva L.M. Opit primenenia Genferona i yodantipirina v lechenii recidiviryushih ostroconechnich condillom // Epidemiologia i infectionnie bolezni. – 2008. – № 1. – P. 56-57.

15. Evstigneeva N.P., Kuban A.A., Gomberg M.A. et al. Organizatia specializirovannoi pomoshi patientkam s genitalnoi papillomavirusnoi infectiei // Vestn. Dermatologii i Venereologii. – 2006. – № 1. – P. 7-10.

16. Rybalko S.L., Dyadyun S.T., Rudenko A.V.et al. Proteflazid. Informationno–metodicheskie materiali dlya practicyushich vrachei. – K., 2004 – 40 p.

15. Организация специализированной помощи пациенткам с генитальной папилломавирусной инфекцией / [Н.П. Евстигнеева, А.А. Кубанов, М.А. Гомберг и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2006. – № 1. – С. 7-10.

16. Протефлазид. Информационно–методические материалы для практикующих врачей / [С.Л. Рыбалко, С.Т. Дядюн, А.В. Руденко и др.]. – К., 2004. – 40 с.

17. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин: клинические особенности / С.И.Роговская, В.Н. Прилепская // Пробл. репродукции. – 2006. – Т. 12, № 5. – С. 91-96.

18. Современная терапия герпесвирусных инфекций / В.А.Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Иошетова, Г.М. Чернакова. – СПб., 2004. – 167 с.

19. Федотов В.П. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии: пособие для врачей / В.П.Федотов, С.Б. Рыбалкин, М.Г. Романцов. – СПб., 2005. – 80 с.

20. Brown A.J. Unsircumcised men at risk for HPV infection of glans penis / A. J. Brown // J.Infect.Dis. – 2008.– № 197.– P. 783-784.

21. Buckley R. Topical imiquimod therapy for chronic giant molluscum contagiosum in a patient with advanced human immunodeficiency virus 1 disease / R.Buckley, K.Smith // Arch. Dermatol.– 1999.– Vol.135.– P.1167.

22. Cason J. High risk mucosal human papilloma virus infection during infancy and childhood / J.Cason, C.A. Mant // J. Clin. Virol.–2005.–Vol.32.–P.52-58.

23. Challendor R. A five–year audit of the treatment of extensive warts by day case electrosurgery under general anaesthesia /R.Challendor, I.Alexander // Int. J. STD AIDS.– 2002.–Vol.13.–P.786-789.

24. Circulating soluble tumour necrosis factor receptors in patients with epidermodysplasiaverruciformis as compared to patients with cutaneous tumours in the general population / M.Malejczyk, J. Jozwiak, S. Jablonska [et al.] // Oncol. Rep.–2005.–Vol.13, № 1.–P.151-155.

25. Combination of qualitative and quantitative methods for developing a new Health

17. Rogovskaya S.I., Prilepskaya V.N. Papillomavirusnaya infectia y zenshin: clinicheskie osobennosti // Problemy reproductii. – 2006 – V. 12, № 5. – P. 91-96.

18. Isakov V.A., Sel'kov S.A., Ioshetova L.K., Chernakova G.M. Sovremennaya terapia herpesvirusnich infectiis. – St. Petersburg., 2004 – 167 p.

19. Fedotov V.P., Ribalkin S.B., Romantsov M.G. Ocherki po immukorrekcii v dermatovenelogii: posobie dlya vrachei. – St. Petersburg., 2005 – 80 p.

20. Brown A.J. Unsircumcised men at risk for HPV infection of glans penis // J. Infect. Dis. – 2008.– № 197.– P. 783–784.

21. Buckley R., Smith K. Topical imiquimod therapy for chronic giant molluscum contagiosum in a patient with advanced human immunodeficiency virus 1 disease // Arch. Dermatol.–1999.–Vol.135.–P.1167.

22. Cason J., Mant C.A. High risk mucosal human papillomavirus infection during infancy and childhood // J. Clin. Virol.–2005.–Vol.32.–P.52-58.

23. Challendor R., Alexander I. A five-year audit of the treatment of extensive warts by day case electrosurgery under general anaesthesia // Int. J. STD AIDS.– 2002.–Vol.13.–P.786-789.

24. Malejczyk M., Jozwiak J., Jablonska S.et al. Circulating soluble tumour necrosis factor receptors in patients with epidermodysplasia verruciformis as compared to patients with cutaneous tumours in the general population // Oncol. Rep.–2005.–Vol.13, № 1.–P.151-155.

25. Badia X., Colombo J.A., Lara N. et al. Combination of qualitative and quantitative methods for developing a new Health Related Quality of Life measure for patients with anogenital warts // Health Qual. Life Outcomes. – 2005. – Vol. 3. – P.24.

26. Lafuma A., Monsonego J., Moyal–Barracco M. et al. Comparaison cout–efficacite par modelisation de l'imiquimod et de la podophyllotoxine dans le traitement du condylome acumine externe en France //Ann. Dermatol. Venereol. – 2003.– Vol.130.– P.731-736.

27. Dupin N., Soubrane O., Escande J.P. Efficacité partielle de l'imiquimod sur des ver-

Related Quality of Life measure for patients with anogenital warts / X.Badia, J.A.Colombo, N.Lara [et. al.] // Health Qual. Life Outcomes. – 2005. – Vol. 3. - P.24.

26. Comparaison cout–efficacite par modelisation de l'imiquimod et de la podophyllotoxine dans le traitement du condylome acumine externe en France / A.Lafuma, J.Monsonego, M. Moyal–Barracco [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2003.– Vol.130.– P.731-736.

27. Dupin N. Efficacité partielle de l'imiquimod sur des verrues plantaires de l'immunodérpimé / N.Dupin, O. Soubrane, J.P. Escande //Ann. Dermatol.Venereol.–2003.– Vol.130.–P.210-213.

28. Efficacite et tolerance de l'imiquimod crème 5% dans le traitement des condylomes acumines externs: resultants d'un suivi a 6 mois / D.Vexiau, D.Decuypere, D.Moyse [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2005.– Vol.132.– P.845-851.

29. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection / M.Brisson, N.Van de Velde, P.De Wals [et. al.] // CMAJ. – 2007. – Vol.177. – P. 464 - 468.

30. Franco I.Oral cimetidine for the management of genital and perigenital warts in children / I.Franco // J.Urol.–2000.– Vol.164.– P.1074-1075.

31. Hengge U.R. Topical immunomodulators for the treatment of external genital warts, cutaneous warts and molluscum contagiosum / U.R.Hengge, Cusini G. // Br.J.Dermatol.–2003.– Vol.149.–P.15-19.

32. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal carcinomas of the skin / M.R. Karagas, H.H. Nelson, P. Sehr [et al.] // J. Nat. CancerInst. – 2006. – Vol. 98, № 6. – P. 389-395.

33. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self–applied treatment for anogenital warts–results on an open–label, multicentre phase IIIB trial / S.M. Garland, J.W. Sellors, A. Wikstrom [et al.] // Int. J. STD AIDS. – 2001. – Vol. 12. – P. 722-729.

34. Infection a papillomavirus humains / F.Aubin, J.–L.Pretet, C.Mougin [et al.] // Ann. rues plantaires de l'immunodérpimé //Ann. Dermatol.Venereol.–2003.–Vol.130.–P.210-213.

28. Vexiau D., Decuypere D., Moyse D.et al. Efficacite et tolerance de l'imiquimod crème 5% dans le traitement des condylomes acumines externs: resultants d'un suivi a 6 mois //Ann. Dermatol. Venereol. – 2005.– Vol.132.– P.845-851.

29. Brisson M., Van de Velde N., De Wals P.et. al. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection // CMAJ. – 2007. – Vol.177. – P. 464 - 468.

30. Franco I.Oral cimetidine for the management of genital and perigenital warts in children // J.Urol.–2000.– Vol.164.–P.1074-1075.

31. Hengge U.R., Cusini G. Topical immunomodulators for the treatment of external genital warts, cutaneous warts and molluscum-contagiosum // Br.J.Dermatol.–2003.–Vol.149.– P.15-19.

32. Karagas M.R., Nelson H.H., Sehr P.et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal carcinomas of the skin // J. Nat. CancerInst. – 2006. – Vol. 98, № 6. – P. 389-395.

33. Garland S.M., Sellors J.W., Wikstrom A. et al. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self–applied treatment for anogenital warts–results on an open–label, multicentre phase IIIB trial // Int. J. STD AIDS. – 2001. – Vol. 12. – P. 722-729.

34. Aubin F., Pretet J.–L., Mougin C. et al. Infection a papillomavirus humains // Ann. Dermatol. Venereol. – 2007. – Vol. 134. – P. 94-99.

35. Bavinck J.N., Euvrard S., Naldi L. et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ– transplant recipients: a case– control study in the Netherlands, United Kingdom, Germany, Franse, and Italy // J. Invest. Dermatol. – 2007. – Vol. 127. – P. 1647-1656.

36. Krogh G. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts // Sex.Transm.Inf. – 2000. – Vol. 76. – P. 162-168.

Dermatol. Venereol. – 2007. – Vol. 134. – P. 94-99.

35. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ–transplant recipients: a case– control study in the Netherlands, United Kingdom, Germany, Franse, and Italy / J.N. Bavinck, S. Euvrard, L. Naldi [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2007. – Vol. 127. – P. 1647-1656.

36. Krogh G. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts / G.Krogn // Sex.Transm.Inf. – 2000. – Vol. 76. – P. 162-168.

37. Lukasiewicz E. Incidence et prise en charge des condylomes acumines externs en medecine generale / E.Lukasiewicz, S.Aractingi, A.Flahault //Ann. Dermatol. Venereol. – 2002. – Vol. 129. – P. 991-996.

38. Markers of cutaneous humanpapillomavirus infection in individuals with tumor–free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma / L. Struijk, L. Hall, E. Meijden [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.–2006.– Vol.15, № 3.–P.529-535.

39. Mecanismes de l'activite antivirale indirecte de l'imiquimod / D.Hober, L.Ajram, W.Chehadeh [et al.] // Ann. Biol.Clinique. – 2005. – Vol. 63, № 2. – P. 155-162.

40. Meykadeh N. Topical immunomodulators in dermatology / N. Meykaden, U.R. Hengge // Hautarzt. – 2003. – Vol.5 4, № 7. – P. 641-661.

41. Monsonego J. Incidence, prise en charge et cout des condylomes acumines anogenitaux chez les femmes consultant un gynecologue en France / J.Monsonego // Gyn.Obstetr.Fertil.–2007.–Vol.35.–P.107-113.

42. Pediatric anogenital warts: a 7–year review of children reffered to a tertiary–care hospital in Montreal, Canada / D. Marcoux, K. Nadeau, C. McCuaig [et al.] // Pediatr. Dermatol. – 2006. – Vol. 23. – P. 199-207.

43. Piskin S. The treatment of common warts with infrared coagulation / S. Piskin, T. Aksoz, A. Gorgulu // J. Dermatol. – 2004. – Vol. 31, № 12.– P. 989-992.

37. Lukasiewicz E., Aractingi S., Flahault A.Incidence et prise en charge des condylomes acumines externs en medecine generale //Ann. Dermatol. Venereol. – 2002. – Vol. 129. – P. 991-996.

38. Struijk L., Hall L., Meijden E.et al. Markers of cutaneous humanpapillomavirus infection in individuals with tumor–free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.–2006.– Vol.15, № 3.–P.529-535.

39. Hober D., Ajram L., Chehadeh W.et al. Mecanismes de l'activite antivirale indirecte de l'imiquimod // Ann. Biol.Clinique. – 2005. – Vol. 63, № 2. – P. 155-162.

40. Meykadeh N., Hengge U.R. Topical immunomodulators in dermatology // Hautarzt. – 2003. – Vol.5 4, № 7. – P. 641-661.

41. Monsonego J. Incidence, prise en charge et cout des condylomes acumines anogenitaux chez les femmes consultant un gynecologue en France // Gyn.Obstetr.Fertil.–2007.–Vol.35.–P.107-113.

42. Marcoux D., Nadeau K., Mc Cuaig C. et al. Pediatric anogenital warts: a 7–year review of children reffered to a tertiary–care hospital in Montreal, Canada // Pediatr. Dermatol. – 2006. – Vol. 23. – P. 199-207.

43. Piskin S., Aksoz T., Gorgulu A. The treatment of common warts with infrared coagulation // J. Dermatol. – 2004. – Vol. 31, № 12. – P. 989-992.

44. Lacey C., Goodall R., Ragnarson T.et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts // Sex. Transm. Infect. – 2003. – Vol. 79. – P. 270 - 275

45. Fenton K.F., Korovessis C., A.M. Johnson et al. Sexual behaviour in Britain: reportedsexually transmitted infections and prevalent genital Chlamidia trachomatis infection // Lancet.–2001.–Vol. 358.– P. 1851-1854.

46. Snoeck R. Papillomavirus and treatment // Antiviral. Res. – 2006. – № 71. – P. 181-191.

47. Stanley M. Genital human papillomavirus infections – current and prosrective

44. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts / C. Lacey, R. Goodall, T. Ragnarson [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2003. – Vol. 79. – P. 270 - 275

45. SexualbehaviourinBritain: reported-sexually transmitted infections and prevalent genital Chlamidia trachomatis infection / K.F. Fenton, C. Korovessis, A.M. Johnsonetal. [et al.] // Lancet.–2001.–Vol.358.– P.1851-1854.

46. Snoeck R. Papillomavirus and treatment / R. Snoeck // Antiviral. Res. – 2006. – № 71. – P. 181-191.

47. Stanley M. Genital human papillomavirus infections – current and prosrective therapies / M.Stanley // J. Nat. Cancer Inst. Monogr. – 2003. – Vol. 31. – P. 117-124.

48. Topical Vitamin D3 is effective in treating senile warts possibly by inducing apoptosis / M. Yoshihiko, K. Masakazu, H. Yutaka, K. Shigeo // J. Dermatol. – 2005. – Vol. 32, № 6. – P.420-423.

49. Traitement d'une condylomatose orale extensive par cidofovir intralesionnel chez un malade infecte par le VIH / D.Beaulieu, M.Burnouf, F.Plantier [et al.] //Ann.Dermatol. Venereol.–2005.– Vol.132.– P.307-313.

50. Traitement des verrues par laser CO2 / A.Souissi, H.Marrak, S.Deghaies [et al.] // Ann. Dermatol.Venereol. – 2005. – Vol. 135. – P. 75-76.

51. Treatment of anogenital warts by pulsed dye laser / A. Tuncel, M. Gorgu, M. Ayhan [et al.] // Dermatol. Surg. – 2002. – Vol. 28. – P. 350-352.

therapies // J. Nat. Cancer Inst. Monogr. – 2003. – Vol. 31. – P. 117-124.

48. Yoshihiko M., Masakazu K., Yutaka H., Shigeo K. Topical Vitamin D3 is effective in treating senile warts possibly by inducing apoptosis // J. Dermatol. – 2005. – Vol. 32, № 6. – P.420-423.

49. Beaulieu D., Burnouf M., Plantier F. et al. Traitement d'une condylomatose orale extensive par cidofovir intralesionnel chez un malade infecte par le VIH // Ann. Dermatol. Venereol. – 2005.– Vol.132.– P.307-313.

50. Souissi A., Marrak H., Deghaies S.et al. Traitement des verrues par laser CO_2 // Ann. Dermatol.Venereol. – 2005. – Vol. 135. – P. 75-76.

51. Tuncel A., Gorgu M., Ayhan M.et al. Treatment of anogenital warts by pulsed dye laser // Dermatol. Surg. – 2002. – Vol. 28. – P. 350-352.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНЫХ СРЕДСТВ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОКОНЕЧНЫХ КОНДИЛЛОМ (ОБЗОР)

Бондаренко Г.М., Щербакова Ю.В.

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме. *В статье представлен обзор современной научно-медицинской литературы по вопросам лечения заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека, изучения практического опыта и клинического значения применения методов наружной терапии – модификатора иммунного ответа имиквимода (Алдара) в терапии остоконечных кондиллом.*

Ключевые слова: *вирус папилломы человека, остроконечные кондилломы, лечение, модификатор иммунного ответа, наружное средство имиквимод 5% крем.*

THE USE OF LOCAL THERAPIES IN THE TREATMENT OF GENITAL WARTS (REVIEW)

Bondarenko G.M., Shcherbakova I.V.

SE «The Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

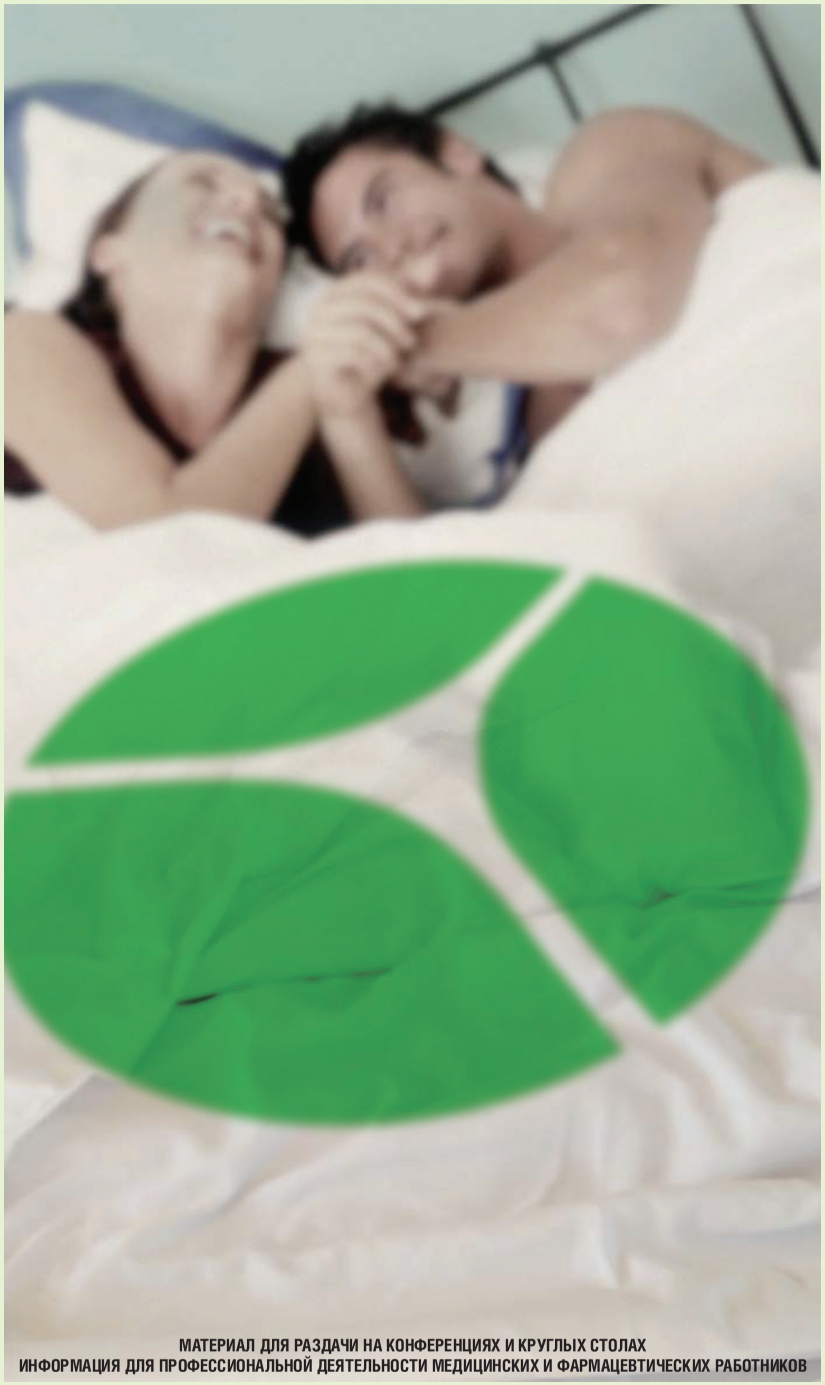
Abstract. *The article provides an overview of current scientific and medical literature on thetreatment of diseases caused by the human papillomavirus, the study of practical experience and clinical significance of external therapy – immune response modifierImiquimod (Aldara) in the treatment of genital warts.*

Key words: *human papillomavirus, genital warts, treatment, an immune response modifier, an external agent Imiquimod 5% cream.*

Об авторах:

Бондаренко Глеб Михайлович – профессор, доктор мед. наук, заведующий отделом инфекций, передающихся половым путем, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины».

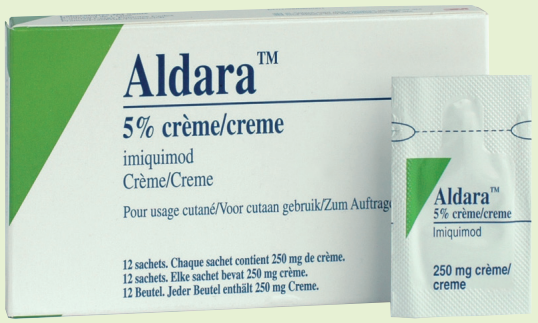
Щербакова Юлия Валерьевна – кандидат мед. наук, научн. сотрудник отдела изучения влияния эпидемии ВИЧ на проблему инфекций, передающихся половым путем, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», e-mail: iuliiashcherbakova@gmail.com



МАТЕРИАЛ ДЛЯ РАЗДАЧИ НА КОНФЕРЕНЦИЯХ И КРУГЛЫХ СТОЛАХ
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Алдара 5% имиквимод крем для наружного применения

- Этиотропная терапия наружных бородавок аногенитальной области[2,4]
- Полное исчезновение очагов поражения у 72% женщин и 62% мужчин[3,6]
- Низкая частота рецидивов: 9-14%[5,7]
- Эффективность не зависит от исходной площади поражения, длительности заболевания и предыдущего лечения[5,7]
- Безболезненный метод, которому отдают предпочтение подавляющее большинство больных – 91%[1,7]



Еженедельно по графику

3 раза в неделю на протяжении не более 16 недель

ПОНЕДЕЛЬНИК	ВТОРНИК	СРЕДА	ЧЕТВЕРГ	ПЯТНИЦА	СУББОТА	ВОСКРЕСЕНЬЕ
✓		✓		✓		

ИЛИ

ПОНЕДЕЛЬНИК	ВТОРНИК	СРЕДА	ЧЕТВЕРГ	ПЯТНИЦА	СУББОТА	ВОСКРЕСЕНЬЕ
	✓		✓		✓	

Aldara™ Cream, 5%
Imiquimod

1. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 571-77.
2. Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am AcadDermatol* 2000; 43: S6-11.
3. Miller RL et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 1-14.
4. Hengge UR et al. Topical immunomodulators - progress towards treating inflammation, infection, and cancer. *Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 189-98.
5. Tyring SK. Immune-response modifiers: a new paradigm in the treatment of human papillomavirus. *CurrTher Res Clin Exp* 2000; 61: 584-96.
6. Gaspari AA and Sauder DN. Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches. *DermatolSurg* 2003; 29(10): 1027-34.
7. Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *ImmunolLett* 2003 Jan 22;8 5(2): 85-95.

MEDA

Представительство «МЕДА Фармасьютикалз Свитселенд ГмбХ» ул. О. Гончара 57-Б, г. Киев, 01054. Тел. (044) 482-15-51
www.meda.ua

УДК 616.97: 618: 616:579.61: 615.2.03

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПОДХОД К ЭТИОТРОПНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИОННЫХ ВУЛЬВОВАГИНИТОВ И БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Г.И. Мавров[1], Л.И. Пиньковская[1], К.С. Орлова[2]

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»[1]

Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины[2]

Резюме. *Приведен обзор публикаций о нифурателе, как средстве лечения инфекционных вульвовагинитов и бактериального вагиноза, а также собственное исследование эффективности нифуратела при рецидивирующим трихомонозе.*

Анализировались данные ВИНТИ, Medline, Embase, Cochrane Library. Пролечено 39 больных резистентным трихомонозом (22 мужчин и 17 женщин). Диагностика проводилась с помощью среды IN Pouch (США). Нифурател назначался 14 дней по 400 мг внутрь три раза в сутки. Одновременно назначался местно нифуратель с нистатином: женщинам - вагинальные капсулы 1 раз в сутки, мужчинам – крем, 2 раза в сутки.

При лечении бактериального вагиноза метронидазолом рецидивы обусловлены устойчивостью Atopobium vaginae и Gardnerella vaginalis в биопленке, а при терапии клиндамицином имеет место угнетение лактобацилл. Преимущество нифуратела в том, что он элиминирует и гарднереллы и атопобиум, не подавляя лактобациллы. В результате лечения 39 больных резистентным трихомонозом клинический и микробиологический эффект наблюдался в 97,4±2,5%.

Нифурател может быть эффективным средством лечения инфекционных вульвовагинитов и бактериального вагиноза. Применение нифупатела на протяжении 14 дней по 0,4 три раза в день совместно с вагитальными капсулами и кремом нифуратель с нистатином является альтернативным лечением хронического резистентного трихомоноза.

Ключевые слова: *вульвовагинит, бактериальный вагиноз, биопленка, Atopobium vaginae, Trichomonas vaginalis, нифурател.*

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинит - воспаление слизистой оболочки малых половых губ, преддверия влагалища и слизистой влагалища, относят к воспалительным заболеваниям нижнего отдела половых путей. Инфекционный вульвовагинит возникает вследствие инфицирования наружных половых органов патогенными микроорганизмами, в том числе содержащимися во влагалищных выделениях. Кодировка по МКБ-10 выглядит так:

N76.0 Острый вагинит.

N76.1 Подострый и хронический вагинит.

N76.2 Острый вульвит.

N76.3 Подострый и хронический вульвит.

N76.4 Абсцесс вульвы.

N76.5 Изъязвление влагалища

Более рациональной представляется классификация, построенная по клинико-этиологическому принципу. Выделяют первично неинфекционные и инфекционные вульвовагиниты. Последние делятся на неспецифические (вызванные кокковобациллярной микрофлорой) и специфические (гонорея, трихомоноз, хламидиоз, бактериальный вагиноз, уреа-микоплазмоз, кандидоз, цитомегаловирус, папилломавирус, вирус простого герпеса, туберкулез). По клинике вульвовагиниты делятся на: острые - до 1 месяца; подострые - до 3 месяцев; хронические - свыше 3 месяцев.

Оказание помощи женщинам с воспалительным заболеваниям нижнего отдела половых путей, является одной из медицинских проблем. Ее актуальность обусловлена высоким уровнем заболеваемости, хроническим течением и недостаточно эффективной терапией. Появление рецидивов, как осложнение неадекватной терапии, приводит к снижению качества жизни, отнимает у врача время, ухудшает фармако-экономические показатели лечения (удлинение и удорожание курса лечения). Кроме того, отмечается переход острых форм заболевания в хронические и появление случаев, резистентных к терапии [3, 8, 9]. Инфекционный вульвовагинит может быть результатом размножения патогенных или условно-патогенных микроорганизмов в результате нарушения баланса в экосистеме (дисбактериоза), развивающегося вследствие инфекций, передающихся половым путем (ИППП) или их лечения. Причем свыше 95% случаев вагинита в развитых странах вызваны *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* и *Gardnerella vaginalis* [2, 7, 8]. Поэтому необходимы следующие требования к препарату для рациональной терапии воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, имеющих смешанную бактериально-грибково-трихомонадную этиологию. Такой препарат должен [8, 9]:

• обладать широким спектром действия (включая грам-положительные и грам-отрицательные бактерии, грибы рода *Candida* и влагалищные трихомонады);

• не должен подавлять нормальную микрофлору влагалища (лактобактерии, бифидобактерии);

• быть удобным в применении, эффективным и безопасным;

• иметь оптимальные фармако-экономические показатели.

Нифурател (5-метил-тиометил-3-5-нитрофурфурилиден-амино-2-оксазолидинон) не угнетает физиологическую микрофлору влагалища как при системном, так и местном применении [30, 36]. В то же время комбинация нифурателa и нистатина обладает процистоцидным, противомикробным и противогрибковым действием при местном применении [9, 11, 24]. Поэтому одной из *целей* данной публикации является аналитический, систематический обзор научных публикаций и медицинских баз данных о нерешенных клинических проблемах инфекционных вульвовагинитов и бактериального вагиноза и об альтернативном средстве этиотропного лечения данной патологии – нифурателе. При проведении обзора анализировались данные *ВИНТИ*, *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*.

Если при обследовании женщин с выделениями из влагалища обнаруживают ИППП, или грибы рода *Candida*, то в таких слу-

чаях тактика врача достаточно четко определена соответствующими протоколами. Если не удалось выделить микроорганизм, объясняющий наличие таких выделений, то это может быть результат нарушения нормального микробного состава вагинального содержимого – бактериальный вагиноз (БВ) [11, 19, 25, 39, 44]. БВ является одним из самых распространенных заболеваний женских половых органов. Хотя определить истинную распространенность БВ не представляется возможным, поскольку он статистически не регистрируется. Кроме того, в половине случаев это заболевание протекает бессимптомно. В амбулаторной практике БВ обнаруживают у 15-19% пациенток, у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) - в 35% [2, 21, 35, 38].

В последнее время большое внимание уделяется микроэкологии мочеполовой системы, содержащей около 10% микрофлоры здоровой женщины. В состав нормального вагинального содержимого входят различные анаэробные или аэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, суммарный титр которых составляет 10^8-10^{12} КОЕ/мл. Среди них факультативно-анаэробные бактерии встречаются в концентрации 10^3-10^5 КОЕ/мл, в то время как анаэробные - в концентрации 10^5-10^9 КОЕ/мл. Важным компонентом влагалищной индигенной флоры являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионовокислые бактерии. Основное место занимает род *Lactobacillus*. Среди лактобацилл наиболее часто выделяют *L. fermentum, L. acidophilus, L. casei, L. plantarum, L. brevis, L. Jensenss*. Благодаря адгезии на поверхности эпителиоцитов, ферментировнии гликогена до органических кислот, синтезу перекиси водорода, лизоцима и других бактериоцинов, лактобациллы защищают влагалище от заселения условно-патогенными микроорганизмами. Об этом свидетельствует высокая концентрация их во влагалищном секрете здоровых женщин (до 10^9 КОЕ/мл). Из бифидобактерий наиболее часто встречаются *B. bifidum, B. longum, B. infantis, B. breve, B. adolescentis,* которые также способны сбраживать гликоген, адгезироваться на поверхности эпителия, синтезировать антимикробные метаболиты. Они эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, грибов и других условно-патогенных микроорганизмов (*Mobiluncus, Bacteroides, Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium)*. У здоровых женщин бифидобактерии содержатся в меньших концентрациях, чем лактобациллы (до 10^7 КОЕ/мл) [24, 20, 33, 36].

Практически все бактерии и одноклеточные грибы *in vivo* образуют сообщества, отделенные от окружающей среды внеклеточными мембранами, и находящимися во внеклеточном матриксе. В таких сообществах у бактерий проявляется дифференциация биологических свойств, при этом значительная часть имеет сниженную метаболическую активность. Микробы внутри сообществ соприкасаются друг с другом в разных плоскостях, объединяются в общую структуру, получившую название *биопленки* (Рис. 1) [14, 15, 37].

Биопленка обеспечивает увеличение выживаемости в присутствии агрессивных веществ и антимикробных препаратов, что необходимо учитывать при ведении больных. Результатом образования биопленок является выживание бактерий и грибов в присутствии антибиотиков в количествах в 500-1000 раз больших, чем их минимальные подавляющие концентрации (МПК). В лабораториях уже начинают оценивать антибиотики не только по эффективности их действия на изолированные микроорганизмы, но и на находящиеся в составе биопленок. Микроорганизмы в сообществах практически недоступны для факторов иммунной защиты как клеток, так и антител. Использование антибиотиков в обычных и даже повышенных дозах оказывается неэффективным, поскольку в биопленку препараты не проникают в достаточной концентрации [40, 17, 36, 24, 32, 14, 15].

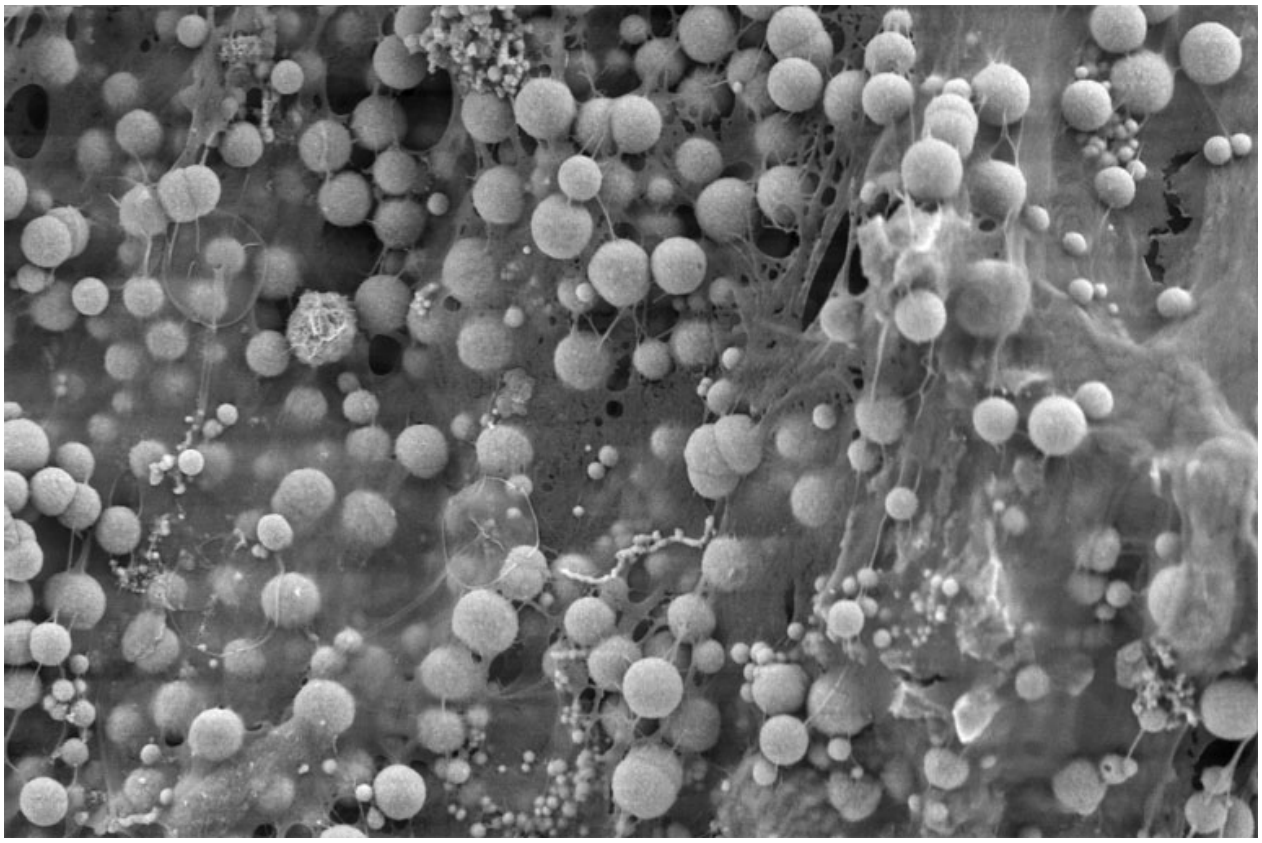


Рисунок 1. Биопленка бактерий – сообщество микроорганизмов, внедренное в синтезированный ими полимерный матрикс. Бактерии составляют от 5 до 35 процентов массы биопленки. Остальное – матрикс. Источник - http://vechnayamolodost.ru.

Развитие БВ и ВЗОМТ многие авторы связывают с недавно открытой бактерией *Atopobium vaginae*, считая, что инфекция, вызванная ею, более специфична для бактериального вагиноза, чем инфекция, вызванная *G. vaginalis*. *A. vaginae* впервые был описан в 1999 году *Rodriguez J. M. И соавт*. [23]. *A. vaginae* принадлежит к семейству *Corinobacteriaceae*, обладает выраженным полиморфизмом и представляет собой грамположительную анаэробную палочку. *Atopobium* выделяет при метаболизме различные органические кислоты (молочную, уксусную, муравьиную, масляную, которая и дает специфический запах при БВ). Австралийские ученые под руководством *C.S. Bradshaw* показали, что наличие *G. vaginalis* и *A. vaginae* является признаком БВ в 96% и 99% соответственно. В исследовании участвовали 358 женщин с клиническими проявлениями БВ. *A. vaginae* (77%) оказался более специфичным микроорганизмом для БВ по сравнению с *G. vaginalis* (35%). При рецидивирующем течении бактериального вагиноза в 75% случаев обнаруживалась *G. vaginalis* и в 100% - *A. vaginae*. Кроме того, при лечении БВ обнаружена высокая устойчивость *A. vaginae* к метронидазолу - традиционному средству для лечения бактериального вагиноза. При обнаружении *A. vaginae* и *G. vaginalis*, отмечалась более высокая частота рецидивов (83%) по сравнению с пациентками, инфицированными только *G. vaginalis* (38%, $p<0,001$) [41, 13, 35]. По данным *Swidsinski A., et al., (2005)*, наличие биопленки (biofilm) при БВ может иметь решающее значение в патогенезе этого заболевания. Авторы продемонстрировали наличие бактериальной биопленки у 90% пациентов с БВ. Биопленки плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища и содержат: *Gardnerella vaginalis*

(от 60 до 90% бактериальной массы биопленки), *Atopobium* (от 1 до 40% бактериальной массы биопленки) и лактобациллы (от 1 до 5%) [14, 15]. По данным *Patterson J.L. m соавт. (2007; 2010)* биопленки переносят 5-кратное повышение концентрации H_2O_2 и повышение в 4-8 раз молочной кислоты по сравнению с *G. vaginalis* вне биопленок. Увеличение толерантности к H_2O_2 и молочной кислоте позволяет предположить, что формирование биопленок способствует выживанию G. vaginalis в присутствии лактобацилл [34, 16].

Таким образом, стали понятны возможные причины рецидивов при БВ, первая – *A. vaginae* оказалась резистентной к метронидазолу; вторая - в устойчивой ассоциации атопобиума с гарднереллой в виде биопленки (biofilm). *A. vaginae* патогенен и для мужчин и может передаваться половым партнерам [18, 36, 24]. При выборе терапии БВ нужно иметь ввиду, что, *во-первых*, при лечении БВ метронидазолом рецидивы обусловлены устойчивостью атопобиума и гарднереллы в биопленке к препарату; *во-вторых*, при терапии *БВ* клиндамицином имеет место резкое угнетение лактобацилл и другой физиологической флоры, однако через 3-4 месяца снова наблюдается рост условно-патогенных микроорганизмов и новый рецидив заболевания. Кроме того, ряд исследователей предостерегают от назначения клиндамицина при первом эпизоде БВ, поскольку анаэробная флора быстрее формирует устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу [13].

Были проведены исследования по изучению нифуратела при лечении БВ и чувствительности атопобиума к данному препарату (табл. 2) [27, 28]. Одним из преимуществ нифуратела является отсутствие угнетения физиологической флоры [8, 9, 11, 24, 36]. В исследованиях in vitro были определены минимальные подавляющие концентрации нифуратела и препаратов сравнения (метронидазол и клиндамицин), необходимые для элиминации атопобиума [18]. Преимущество нифуратела при лечении БВ по сравнению с метронидазолом и клиндамицином в том, что он элиминирует и гарднереллы и атопобиум, не подавляя лактобациллы. Метронидазол, хотя тоже не подавляет лактобациллы, но он эффективен только против гарднерелы, но не против атопобиума. Клиндамицин же подавляет и патогенную и физиологическаю флору, так необходимую для реконвалесценции и предотвращения рецидива БВ (Табл. 1) [36].

Перламутров Ю.Н. и др., (2011) провели рандомизированное сравнительное проспективное исследование, в котором участвовали 100 больных с бактериальным вагинозом, подтвержденным клинически и бактериологически. *Atopobium vaginae* обнаруживали почти в 60% случаев, что позволяет рассматривать его в качестве дополнительного маркера БВ. При БВ, ассоциированном с *A. vaginae*, эффективность лечения комбинацией нифуратела с нистатином составила 90,3%, в то время как стандартная терапия метронидазолом оказалась совершенно не эффективной (положительный результат достигнут только в 10% наблюдений) [11].

Значение нифуратела в венерологической практике возрастает благодаря его выраженным противогрибковым свойствам, поскольку распространенность кандидозной суперинфекции после лечения антибиотиками постоянно растет. Между нифурателем и нистатином существует взаимодействие, в результате которого противогрибковое действие нифуратела усиливается на порядок за счет синергизма по аддитивному и кумулятивному типу, что не позволяет развиться кандидозной суперинфекции. Нифурател также высокоактивен в отношении широкого спектра бактерий, грибков и *Trichomonas vaginalis*. Подавление *Trichomonas vaginalis* достигается при концентрации нифуратела, равной 1 мкг/мл, что эквивалентно концентрации метронидазола в таких же экспериментальных условиях [42, 29]. В дополнение

к антитрихомонадной, антибактериальной и противогрибковой активности нифурател обладает также антихламидийным действием и активностью в отношении *Ureaplasma urealyticum*. Нифурател также оказывает воздействие на анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfrigens*). Причем, действие более выражено для грамположительных анаэробов. Широкий спектр действия нифуратела, подтвержден при исследованиях *in vitro* и *in vivo* и охватывает практически все микроорганизмы, отвечающие за инфекции мочеполового тракта [28, 43].

Нифурател быстро всасывается. При однократном приеме внутрь дозы 200 мг пик сывороточной концентрации (9,48 мг/л) достигается через 2 часа, и столь же быстро выводится из организма (период полураспада равен 2 час 45 мин). Нифурател выводится через почки (непосредственно или в качестве метаболитов) и таким образом поддерживается эффективная терапевтическая концентрация препарата в сыворотке и моче [26]. Нифурател обладает высокой биодоступностью (>95%), а также безопасным токсикологическим профилем. Он не вызывает тератогенные эффекты, поэтому его можно использовать во время беременности. Различные клинические исследования подтвердили его некоторые преимущества перед метронидазолом. Препарат демонстрирует благоприятное соотношение *риск/польза* при лечении пациенток не только с БВ, но и при смешанных урогенитальных инфекциях [22, 12, 31].

Таблица 1

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) (мкг/мл) метронидазола, клиндамицина и нифуратела против *Atopobium vaginae, Gardnerella vaginalis, Lactobacilli* **(***Polatti F., et al., 2012***)** [36]**.**

	Nifuratel	Metronidazole	Clindamycin
*Lactobacilli (*нормальная флора*)*	16,0 – 256,0 (не подавляется)	>256,0 (не подавляется)	< 0,125 (подавляется)
Gardnerella vaginalis	0,25 – 4,0 (подавляется)	0,25 - 256,0 (частично подавляется)	0,125 - 1,0 (подавляется)
Atopobium vaginae	0,125 – 1,0 (подавляется)	8,0 - 256,0 (не подавляется)	< 0,125 (подавляется)

Трихомоноз – заболевание мочеполовой системы, вызванное простейшим одноклеточным паразитом *Trichomonas vaginalis*. В США в 2012 году трихомонады были выявлены у 219 000 женщин, обратившихся за медицинской помощью (*2012 Sexually Transmitted Diseases Surveillance, CDC USA, 2014*). Распространенность трихомоноза среди всего населения США приблизительно 3%. В Украине заболеваемость на 100 000 населения в 2012 году составила 177,9. Трихомонадная инвазия – это не только вагинит и баланопостит. У женщин развивается патология беременности, родов и новорожденного, послеабортные инфекции и инфекции после кесарева сечения, повышается риск развития рака шейки матки. У мужчин это наличие эректильной дисфункции и бесплодия [1, 4, 5]. Трихомонадной инвазии способствуют сдвиг pH влагалищного содержимого в щелочную сторону, нарушение целостности слизистых оболочек, сопутствующая микрофлора, что имеет место при БВ. Урогенитальный трихомоноз как моноинфекция встречается сравнительно редко и представляет

собой смешанный протозойно-бактериальный процесс с присоединением грибов рода *Candida* [6, 10]. Серьезную проблему представляют больные со штаммами, резистентными к метронидазолу и его аналогам. Резистентный трихомоноз протекает торпидно с периодическими обострениями. Клинические проявления варьируют от бессимптомного носительства до тяжелого кольпита. У 14 % больных процесс носит восходящий характер [42]. Поэтому, ц*елью* данного пилотного исследования была оценка эффективности системной терапии нифурателем с одновременным местным применением комбинации нифуратела с нистатином для лечения больных с рецидивирующим трихомонозом, раннее лечившихся метронидазолом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было пролечено 39 больных хроническим резистентным трихомонозом. Возраст больных колебался от 19 до 28 лет (в среднем - 23,6±2,4 лет). Мужчин было 22 (56,4%), женщин – 17 (43,6%). Давность заболевания от 2 до 8 лет. В анамнезе у всех больных были неоднократные курсы лечения метронидазолом и местной терапии. Они имели субъективные симптомы и объективные признаки воспаления со стороны половых органов. У мужчин наблюдались такие синдромы как уретрит, простатит, орхоэпидидимит; у женщин – кольпит, вульвовагинит, цервицит, аднексит и уретральный синдром. Лабораторная диагностика трихомоноза проводилась с помощью микроскопии и культурального исследования. Применялись питательная среда для выделения генитальных трихомонад - тест IN Pouch (производство Biomed Diagnostics, Inc., США). Нифурател назначался в повышенных дозах на протяжении 14 дней по 400 мг (2 таблетки) внутрь три раза в сутки – каждые 8 часов. Одновременно женщинам, назначались местно нифуратель с нистатином вагинальные капсулы глубоко во влагалище 1 раз в сутки перед сном, а мужчинам – крем, 2 раза – утором и вечером. С целью улучшения проникновения препарата в зону воспаления пациентам назначалась физиотерапия (магнитотерапия, СМВ-терапия, фонофорез с гидрокортизоном). Во всех случаях одновременно проводилось лечение половых партнеров, если у них были клинические или лабораторные признаки трихомоноза. Установление излеченности проводили дважды - через 10-14 дней и через 2 месяца после окончания лечения путем троекратного микроскопического и однократного культурального исследования. Всем больным проводилось исследование функции печени до и после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате первого контроля эффективности лечения (ближайшие результаты через 10-14 дней после окончания лечения) клинический эффект наблюдался у 37 пациентов из 39 (94,9%). Под положительным клиническим эффектом подразумевалось либо полное, либо частичное разрешение симптомов и признаков. У 2 пациентов (1 женщины и 1 мужчины) сохранялись клинические проявления в виде болей, зуда, выделений из половых органов. Это были пациенты с признаками восходящей генитальной инфекции сальпингоофоритом (аднекситом), уретропростатитом и длительностью заболевания более 2 лет. У одного мужчины клиника уретрита разрешилась, однако при контроле излеченности были обнаружены атипичные трихомонады культуральным методом (табл. 2). При втором контроле эффективности лечения через 2 месяца после лечения клинический эффект был отмечен у 38 (97,4%) больных. У одного мужчины имели место признаки воспаления мочеполовых органов в виде болей, зуда, выделений. Пациент отрицал половую жизнь после окончания лечения,

поэтому данное состояние было расценено как клинический рецидив. У него были обнаружены трихомонады культуральным методом. Кроме того, трихомонады были обнаружены еще у одного мужчины, у которого не было субъективных жалоб и при осмотре не было выявлено объективных клинических признаков. Таким образом, микробиологический эффект лечения по разработанной методике через 2 месяца составил 94,9% (табл. 2). Побочные эффекты лечения в виде желудочно-кишечных расстройств и головной боли наблюдались у 2-х пациентов (женщины) из 39, что составило 5,1%. Однако интенсивность симптомов и признаков не была сильной, быстро купировалось, что позволило этим пациенткам продолжить лечение. Биохимические показатели функции печени не выявили существенных отклонений от нормы.

Таблица 2

Клинический и микробиологический эффект лечения больных хроническим резистентным трихомонозом повышенными дозами нифурателa в сочетании с местным применением комплекса нифурател + нистатин

Срок контроля	Всего n (%)	Разрешение симптомов n (%)	Трихомонады не обнаружены n (%)	Побочные реакции n (%)
10 дней	39 (100%)	37 (94,9±3,5%)	38 (97,4±2,5%)	2 (5,1±2,6%)
2 месяца	39 (100%)	38 (97,4±2,5%)	38 (97,4±2,5%)	

На основании данного пилотного исследования, был сделан предварительный вывод о том, что применение повышенных доз нифурателa внутрь в виде таблеток одновременно с применением местных форм – вагинальных капсул и крема местно нифуратель с нистатином, оказались эффективными при хроническом трихомонозе, резистентном к предыдущему лечению метронидазолом. Лечение позволило достичь санации организма, освободив его от трихомонад. Ближайший и отдаленный клинический и микробиологический эффект лечения составил 95-97%. Выборка больных, участвовавших в данном исследовании, не является большой, однако она достаточна для статистических заключений.

ВЫВОДЫ

• На основании систематического обзора клинических и микробиологических исследований нифурател при системной терапии и местном применении в комплексе с нистанином может быть эффективным альтернативным средством лечения неспецифических инфекционных вульвовагинитов и бактериального вагиноза. Нифурател превосходит производные нитроимидазола по антимикробной эффективности в лечении вульвовагинитов, не подавляет *Lactobacillus spp.*, к нему не развивается резистентность и он хорошо переносится.

• По результатам пилотного открытого проспективного клинического исследования нифурателa и комбинации нифурателa с нистатином можно сделать вывод о том, что применение нифурателa на протяжении 14 дней по 0,4 три раза в день совместно с вагитальными капсулами и кремом местно нифуратель с нистатином является перспективным альтернативным лечением хронического трихомоноза, резистентного к предыдущей терапии метронидаломом. Рекомендованы дальнейшие исследования эффективности данного метода лечения для повышения уровня доказательности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутов Ю.С. К вопросу о лечении трихомоноза у мужчин / Ю.С. Бутов, В.С. Шевлягин, Е.Ю. Горина // Актуал. вопр. дерматовенерологии. – 2000. – № 3. – С. 166-168.

2. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. – СПб.: ООО «НЕВА-ЛЮКС», 2001. – 364с.

3. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье / Е.Ф. Кира // Ж. акушерства и женских болезней. – 1998. – № 3-4. – С. 71-78.

4. Купрієнко М.В. Інфекції, що сексуально передаються, і ризик розвитку раку шийки матки / М.В. Купрієнко // Журнал дерматологии и косметологии им. Н.А. Торсуева. – 2003. – № 1–2 (6). – С. 50 -55.

5. Мавров И.И. Половые болезни: Руководство для врачей, интернов и студентов / И.И. Мавров. – Харьков: Факт, 2002. –789 с.

6. Молочков В.А. Урогенитальный трихомоноз и ассоциированные уретрогенные инфекции (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / В.А. Молочков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 3. – С. 48 - 56.

7. Никонов А.П. Вульвовагинальная инфекция / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, Е.Н. Жуманова // Ж. Трудный пациент. – 2004. – № 5. – С. 15-19.

8. Прилепская В.Н. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 10 (18). –С. 795-797.

9. Серов В.Н. Микробиоценоз влагалища и инфекционные вульвовагиниты: выбор препарата для рациональной терапии / В.Н. Серов, С.А. Шаповаленко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинаталогии. – 2004. – Т. 3.– № 4. – С. 20-24.

10. Современное состояние проблемы урогенитального трихомоноза / Г.И. Мавров, И.Н. Никитенко, Г.П. Чинов и др. // Дерматологія та венерологія. – 2006. – № 4(34). – С.3-9.

REFERENCES

1. Butov Y.S., Shevlyagin V.S., Gorin E.J. On the question of the treatment of trichomoniasis in men // Aktual. vopr. of Dermatology and Venereoloy. – 2000. – № 3. – P. 166-168.

2. Kira E.F. Bacterial vaginosis. – S-Pb.: LLC “NEVA-LUX”, 2001. – 364 p.

3. Kira E.F. Infection and reproductive health // J. obstetrics and gynecological diseases. – 1998. – № 3-4. – P. 71-78.

4. Kuprienko M.V. Infections that are sexually transmitted, and the risk of cervical cancer // Journal of Dermatology and Cosmetology under the name of N.A. Torsuev. – 2003. – № 1-2 (6) . – P. 50 -55.

5. Mavrov I.I. Sexual diseases. Guidelines for doctors, interns and students. – Kharkiv: Fact, 2002. – 789 p.

6. Molochkov V.A. Urogenital trichomoniasis infection and associated urethrogenic (epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment, prevention) // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. – 2000. – № 3.. – P. 48- 56.

7. Nikonov A.P., Astsaturova O.R., Zhumanova E.N. Vulvovaginal infection // J. difficult patient. – 2004. – № 5. – P. 15-19.

8. Prilepskaya V.N.., G.R. Bayramova Etiopathogenesis, diagnosis, and current trends in the treatment of bacterial vaginosis // Russian Journal of Medicine. – 2002. – № 10 (18). – P. 795-797.

9. Serov V., Shapovalenko S.A. Microbiocenosis vagina and infectious vulvovaginitis: the choice of drug for rational therapy // Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology, – 2004. – T. 3. – № 4. – P. 20-24.

10. Mavrov G.I., Nikitenko I.N., Chinov G.P. and others. Current status of urogenital trichomoniasis // Dermatologiya that venerologiya. – 2006. – № 4 (34) . – P.3-9

11. Perlamutrov Y.N., Gomberg M.A., Chernov N.I. et al.Comparative effectiveness nifuratel and metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis associated with Atopobium vaginae // Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology, –2011. – V. 10, № 3. – P. 22-25.

11. Сравнительная эффективность нифуратела и метронидазола в терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae* / Ю.Н. Перламутров, М.А. Гомберг, Н.И. Чернова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10. – № 3. – С. 22-25.

12. A multicenter study of the antimicrobial effect of Macmiror and Macmiror Complex in the treatment of vaginal infections / I. Karag'ozov, E. Shopova, K. Poriazov, et al. // Akush. Ginekol. (Sofiia). – 1999. – Vol. 38. – No. 3. – P.61-62.

13. A preliminary survey of *Atopobium vaginae* in women attending the Dunedin gynaecology out-patients clinic: is the contribution of the hard-to-culture microbiota overlooked in gynaecological disorders? / J.P. Burton, C.N. Chilcott, M. Al-Qumber, et al.// Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2005. – Vol. 45. – P. 450-452.

14. Adherent biofilms in bacterial vaginosis / A. Swidsinki, W. Mendling, V. Loening-Baucke, et al.// Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 106. – P. 1013-1023.

15. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with metronidazole / A. Swidsinki, W. Mendling, V. Loening-Baucke, et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 198. – P. 1-6.

16. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes / J.L. Patterson, A. Stull-Lane, P.H. Girerd, K.K. Jefferson // Microbiology. – 2010. – Vol. 156 (Pt 2). – P. 92-99.

17. Antibiotic resistance of bacterial biofilms / N. Hoiby, T. Bjarnsholt, M. Givskov, et al.// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2010. – Vol. 35. – P.322-332.

18. Antibiotic susceptibility of *Atopobium vaginae* / E. De Backer, R.Verhelst, H.Vestraelen, et al.// BMC Infect. Dis. – 2006. – Vol. 6. – P.51-55.

19. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phyloge-

12. Karag'ozov I., Shopova E., Poriazov K., et al. A multicenter study of the antimicrobial effect of Macmiror and Macmiror Complex in the treatment of vaginal infections // Akush. Ginekol. (Sofiia). – 1999. – Vol. 38. – No. 3. – P.61-62.

13. Burton J.P., Chilcott C.N., Al-Qumber M., et al. A preliminary survey of *Atopobium vaginae* in women attending the Dunedin gynaecology out-patients clinic: is the contribution of the hard-to-culture microbiota overlooked in gynaecological disorders? // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol., – 2005. – Vol. 45. – P. 450-452.

14. Swidsinki A., Mendling W., Loening-Baucke V., et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. // Obstet. Gynecol. –. 2005. – Vol. 106. – P. 1013-1023

15. Swidsinki A., Mendling W., Loening-Baucke V., et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with metronidazole // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 198. – P. e1-6.

16. Patterson J.L., Stull-Lane A., Girerd P.H., Jefferson K.K. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes // Microbiology, 2010.- Vol. 156 (Pt 2).- P. 92-99.

17. Hoiby N., Bjarnsholt T., Givskov M., et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2010. – Vol. 35. – P.322-332.

18. De Backer E., Verhelst R., Vestraelen H., et al. Antibiotic susceptibility of *Atopobium vaginae* // BMC Infect. Dis. – 2006. – Vol. 6. – P.51-55.

19. Srinivasan S., Hoffman N.G., Morgan M.T., et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria // PLoS One. – 2012. – Vol.7. – No. 6 – e37818. doi: 10.1371/ E.pub.

20. Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J., Hochwalt A., Forney L.J. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women //

netic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria / S. Srinivasan, N.G. Hoffman, M.T. Morgan, et al. // PLoS One. – 2012. – Vol.7. – No. 6.- e37818. doi: 10.1371/ E.pub.

20. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women / Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J., Hochwalt A., et al. // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2009. – Vol.22. – No.1. – P. 11–8.

21. Bacterial vaginosis: a public health review / M. Morris, A. Nicoll, Simms I., et al. // BJOG. – 2001. – Vol. 108. – P. 439-450.

22. Cepický P. "Mixed" and "miscellaneous" vulvovaginitis: diagnostics and therapy of vaginal administration of nystatin and nifuratel / P. Cepický, J. Malina, Z. Líbalová, M. Kuzelová // Ceska Gynekol. – 2005. – Vol. 70. – No. 3. – P. 232-237.

23. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae sp*. Nov / Rodriguez J. M., Collins M.D., Sjoden B., Falsen E. // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1999. – Vol. 49. – P. 1573-1576.

24. Clinical Study on the Dose-Effect Relationship of a Nifuratel-Nystatin Combination in the Treatment of Vulvo-vaginal Infections / F. Polatti, R.E. Nappi, B. Brundu, et al.// Arzneimittelforschung. – 2003.–Vol. 53. – No. 10. – P. 730-737.

25. Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis / J.M. Marrazzo, T.L. Fiedler, S. Srinivasan, et al. // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 205. – No. 10. – P.1580-1588.

26. Furazolidone-based Therapies for *Helicobacter pylori* Infection: A Pooled-data Analysis / A. Zullo, E. Ierardi, C. Hassan, V. De Francesco // Saudi. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. –18. – P. 1. – P. 11-17.

27. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis / P. Hay // Current Opinion in infectious diseases. – 2009. – Vol. 22. – P. 82-86.

28. In vitro activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? / G. Togni, V. Battini, A. Bulgheroni, et al. // Antimicrob. Agents Chemother. –2011. – Vol. 55. – P. 2490-2492.

J. Pediatr. Adolesc. Gynecol., – 2009. – Vol.22. – No.1. – P. 11-8.

21. Morris M., Nicoll A., Simms I., et al. Bacterial vaginosis: a public health review // BJOG. – 2001. – Vol. 108. – P. 439-450.

22. Cepický P., Malina J., Líbalová Z., Kuzelová M. "Mixed" and "miscellaneous" vulvovaginitis: diagnostics and therapy of vaginal administration of nystatin and nifuratel // Ceska Gynekol. – 2005. – Vol. 70. – No. 3. – P. 232-237.

23. Rodriguez J. M., Collins M.D., Sjoden B., Falsen E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of Atopobium vaginae sp. Nov // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1999. – Vol. 49. – P. 1573-1576.

24. Polatti F., Nappi R.E., Brundu B., et al. Clinical Study on the Dose-Effect Relationship of a Nifuratel-Nystatin Combination in the Treatment of Vulvo-vaginal Infections // Arzneimittelforschung, – 2003. – Vol. 53. – No. 10. – P. 730-737.

25. Marrazzo J.M., Fiedler T.L., Srinivasan S., et al. Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 205. – No. 10. – P.1580-1588.

26. Zullo A., Ierardi E., Hassan C., De Francesco V. Furazolidone-based Therapies for *Helicobacter pylori* Infection: A Pooled-data Analysis // Saudi. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol.18. –P. 11–17.

27. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis // Current Opinion in infectious diseases – 2009. – Vol. 22. – P. 82-86.

28. Togni G., Battini V., Bulgheroni A., et al. In vitro activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – P. 2490-2492.

29. Korner B., Jensen H. K. Sensitivity of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole, tinidazole, and nifuratel in vitro // Br. J. Vener. Dis. – 1976. – Vol. 52. – No. 6. – P. 404-408.

30. Mendling W., Poli A., Magnani P. Clinical effects of Nifuratel in vulvovaginal infections // Arzneimittelforschung, – 2002. – Vol. 52. – No.10. – P. 725-730.

29. Korner B. Sensitivity of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole, tinidazole, and nifuratel in vitro B. Korner, H. K. Jensen // Br. J. Vener. Dis. – 1976. – Vol. 52. – No. 6. – P. 404–408.

30. Mendling W. Clinical effects of Nifuratel in vulvovaginal infections / W. Mendling, A. Poli, P. Magnani // Arzneimittelforschung. – 2002. – Vol. 52. – No.10. – P. 725-730.

31. Mendling W. Microbiological and Pharmaco-toxicological Profile of Nifuratel and its Favourable Risk/Benefit Ratio for the Treatment of Vulvo-vaginal Infections / W. Mendling, F. Mailland // Arzneimittelforschung. – 2002. – Vol. 52. – No 1. – P. 8-13.

32. More than meets the eye: associations of vaginal bacteria with gram stain morphotypes using molecular phylogenetic analysis / S. Srinivasan, M.T. Morgan, C. Liu, et al. // PLoS One. – 2013.- Vol.8. – No. 10. – e78633. doi: 10.1371.

33. Nam H. Analysis of vaginal lactic acid producing bacteria in healthy women / H. Nam, K. Whang, Y. Lee // J. Microbiol. – 2007. – Vol.45. – P. 515-520.

34. Patterson J.L. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid / J.L. Patterson, P.H. Girerd, N.W. Karjane, K.K. Jefferson // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197. – No. 2. – P. 170.e1-7.

35. Pirotta M. Bacterial vaginosis - More questions than answers / M. Pirotta, K.A. Fethers, C.S. Bradshaw // Aust. Fam. Physician. – 2009. – Vol. 38. – P. 394-397.

36. Polatti F. Bacterial Vaginosis, *Atopobium vaginae* and Nifuratel / F. Polatti // Current Clinical Pharmacology. – 2012. – Vol. 7. – P. 36-40.

37. Scott T.G. Electron microscopy of adhesive interactions between *Gardnerella vaginalis* and vaginal epithelial cells, McCoy cells and human red blood cells / T.G. Scott, B. Curran, C.J. Smyth // J. Gen. Microbiol. – 1989. – Vol. 135.– P. 475-480.

38. Sobel J.D. Bacterial vaginosis / J.D. Sobel // Ann. Rev. Med. – 2000. – Vol. 5. – P. 349-356.

39. Srinivasan S. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis / S. Srinivasan, D.N. Fredricks // Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. – 2008. – doi: 10.1155/2008/750479. E.pub.

31. Mendling W., Mailland F. Microbiological and Pharmaco-toxicological Profile of Nifuratel and its Favourable Risk/Benefit Ratio for the Treatment of Vulvo-vaginal Infections // Arzneimittelforschung, –2002. – Vol. 52. – No 1. – P. 8-13.

32. Srinivasan S., Morgan M.T., Liu C., et al. More than meets the eye: associations of vaginal bacteria with gram stain morphotypes using molecular phylogenetic analysis // PLoS One. – 2013. – Vol.8. – No. 10. – e78633. doi: 10.1371.

33. Nam H., Whang K., Lee Y. Analysis of vaginal lactic acid producing bacteria in healthy women // J. Microbiol. – 2007. – Vol.45. – P. 515-520.

34. Patterson J.L., Girerd P.H., Karjane N.W., Jefferson K.K. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197. – No. 2. – P. 170.e1-7.

35. Pirotta M., Fethers K.A., Bradshaw C.S. Bacterial vaginosis - More questions than answers // Aust. Fam. Physician. – 2009. – Vol. 38. – P. 394-397.

36. Polatti F. Bacterial Vaginosis, *Atopobium vaginae* and Nifuratel // Current Clinical Pharmacology. – 2012. – Vol. 7. – P. 36-40.

37. Scott T.G., Curran B., Smyth C.J. Electron microscopy of adhesive interactions between *Gardnerella vaginalis* and vaginal epithelial cells, McCoy cells and human red blood cells // J. Gen. Microbiol. – 1989. – Vol. 135. – P. 475-480.

38. Sobel J.D. Bacterial vaginosis // Ann. Rev. Med. – 2000. – Vol. 5. – P. 349-356.

39. Srinivasan S., Fredricks D.N. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis // Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. – 2008. – doi: 10.1155/2008/750479. E.pub.

40. Costerton W., Veeh R., Shirtliff M., et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P.1466-1477.

41. Bradshaw C. S., Tabrizi S. N., Fairley C. K., et al. The Association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with Bacterial Vaginosis and Recurrence after Oral Metronida-

40. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections / W. Costerton, R. Veeh, M. Shirtliff, et al.// J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P.1466-1477.

41. The Association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with Bacterial Vaginosis and Recurrence after Oral Metronidazole Therapy / C. S. Bradshaw, S. N. Tabrizi, C. K. Fairley, et al. // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194. – No. 6. – P. 828-836.

42. Treatment of Infections Caused by Metronidazole-Resistant *Trichomonas vaginalis* / S. L. Cudmore, K. L. Delgaty, S. F. Hayward-McClelland, et al. // Clin Microbiol. Rev. – 2004.- Vol. 17. – No. 4. – P. 783-793.

43. Tynan A. P. Nifuratel in urinary infections / A. P. Tynan, F. R. Macis, J. N. Ward-Mcquaid // British Journal of Urology. – 2008. – Vol. 41. – No. 3. – P. 271-279.

44. Watanabe K. Topics on anaerobic bacteria and anaerobic infection / K. Watanabe // Kansenshogaku Zasshi. – 2006.– Vol. 80. – No.2. – P. 76-83.

40. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections / W. Costerton, R. Veeh, M. Shirtliff, et al.// J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P.1466-1477.

41. The Association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with Bacterial Vaginosis and Recurrence after Oral Metronidazole Therapy // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194. – No. 6. – P. 828-836.

42. Cudmore S. L, Delgaty K. L., Hayward-McClelland S. F., et al. Treatment of Infections Caused by Metronidazole-Resistant *Trichomonas vaginalis* // Clin Microbiol. Rev. – 2004. – Vol. 17. – No. 4. – P. 783-793.

43. .Tynan A. P., Macis F. R., Ward-Mcquaid, J. N. Nifuratel in urinary infections // British Journal of Urology, – 2008. – Vol. 41, No. 3. – P. 271-279.

44. Watanabe K. Topics on anaerobic bacteria and anaerobic infection // Kansenshogaku Zasshi, 2006. – Vol. 80. – No.2. – P. 76-83.

АЛЬТЕРНАТИВНИЙ ПІДХІД ДО ЕТІОТРОПНОГО ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ВУЛЬВОВАГІНІТІВ І БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Мавров Г.І.[1], Піньковська Л.Й.[1], Орлова К.С.[2]

[1]ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

[2]Одеський національний медичний університет МОЗ України

Резюме. *Наведено огляд публікацій про нифурател як засобі лікування інфекційних вульвовагінітів і бактеріального вагінозу а також власне дослі-*

AN ALTERNATIVE APPROACH TO THE CAUSAL TREATMENT OF INFECTIOUS VULVOVAGINITIS AND BACTERIAL VAGINOSIS (REVIEW OF THE LITERATURE AND OUR OWN RESEARCH)

Mavrov G.I.[1], Pinkovskaya L.I.[1], Orlova K.S.[2]

[1]SE «The Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

[2]Odessa National Medical university Ministry of Health Protection of Ukraine

Abstract. *Review of publications on nifuratel as a means of treating infectious vulvovaginitis and bacterial vaginosis and our own effectiveness research*

дження ефективності нифурателу при резистентному трихомонозі.

Аналізувалися дані ВІНТІ, Medline, Embase, Cochrane Library. Проліковано 39 хворих на резистентний трихомоноз (22 чоловіків і 17 жінок). Діагностика проводилася за допомогою середовища IN Pouch (США). Нифурател призначався 14 днів по 400 мг всередину три рази на добу. Одночасно призначався местно нифуратель с нистатином: жінкам - вагінальні капсули, 1 раз на добу, чоловікам - крем, 2 рази на добу.

При лікуванні бактеріального вагінозу метронідазолом рецидиви обумовлені стійкістю Atopobium vaginae і Gardnerella vaginalis у біоплівці, а при терапії клиндамицином має місце пригнічення лактобацил. Перевага нифурателу в тому, що він елімінує і гарднерели і атопобіум, не пригнічуючи при цьому лактобацили. В результаті лікування 39 хворих резистентним трихомонозом клінічний і мікробіологічний ефект спостерігався в (97,4 ± 2,5) % випадків.

Нифурател може бути ефективним засобом лікування інфекційних вульвовагінітів і бактеріального вагінозу. Застосування ніфурателу протягом 14 днів по 0,4 три рази на день разом з вагінальними капсулами і кремом местно нифуратель с нистатином є альтернативним засобом лікуванням хронічного резистентного трихомонозу.

Ключові слова: *Вульвовагинит, бактеріальний вагіноз, біоплівка, Atopobium vaginae, Trichomonas vaginalis, нифурател.*

of nifuratel with recurrent Trichomonas vaginalis infections.

The data of Russian Institute of Scientific and Technical Information, Medline, Embase, Cochrane Library were analyzed. 39 patients with refractory trichomoniasis (22 men and 17 women) were treated. Diagnosis was performed by using the IN Pouch medium (USA). Nifuratel was given 14 days 400 mg orally three times a day. At the same time "Makmiror complex" was prescribe: on women – as vaginal capsules 1 time per day; on men – as a cream, 2 times a day. Frequent relapses of bacterial vaginosis occurred due to metronidazole-resistant Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in the bacterial biofilm and due to depression of Lactobacilli with clindamycin. Nifuratel's advantage is the elimination of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis without suppressing Lactobacilli. As a result of treatment 39 patients with resistant Trichomonas vaginalis infection, clinical and microbiological effects observed in 97.4±2,5% cases.

Nifuratel is effective in the treatment of infectious vulvovaginitis and bacterial vaginosis. Use of the drug "Makmiror" for 14 days, 0.4 g three times a day together with vaginal capsules and cream "Makmiror complex" is an alternative treatment for resistant Trichomonas vaginalis.

Key words: *vulvovaginitis, bacterial vaginosis, biofilm, Atopobium vaginae, Trichomonas vaginalis, nifuratel.*

Об авторах:

Мавров Геннадий Иванович – профессор, доктор мед. наук, зав.отделом изучения влияния эпидемии ВИЧ на проблему инфекций, передающихся половым путем, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Пиньковская Лилиана Иосифовна – соискатель ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Орлова Кристина Саидовна – лаборант кафедры дерматологии и венерологии с курсом реконструктивной и эстетической медицины Одесского национального медицинского университета МЗ Украины. К.т. +38(048)7201622

УДК 616.9:576.893.161.21]–053.31–036.2–08–084

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ РИСКИ: ТРИХОМОНОЗ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Г.М. Бондаренко, Т.В. Осинская, С.В. Унучко, Т.В. Губенко, С.К. Джораева, Н.В. Кочетова, Т.В. Федорович

ГУ "Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины"

Резюме. *Статья посвящена решению актуальной научной задачи -оптимизации дерматовенерологической помощи беременным с урогенитальным трихомонозом, путем повышения эффективности диагностики, прогнозирования развития заболевания, лечения и организации профилактических мероприятий. Показано, что трихомонадная инфекция является исходным неблагоприятным фоном для течения, частоты осложнений гестационного периода, а также патологии течения родов и послеродового периода. Подтверждена возможность восходящего пути инфицирования Trichomonas vaginalis околоплодных вод и амниотических оболочек с последующим формированием морфофункциональных изменений в последе и развитием хориоамнионита. Предложен комплекс организационно-методических и лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению распространения трихомонадной инфекции среди беременных.*

Ключевые слова: *Trichomonas vaginalis, диагностика, клиника, околоплодные воды, амниотические оболочки, беременные*

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, в мире ежегодная заболеваемость урогенитальным трихомонозом (УТ) составляет около 200 млн человек, а в Украине по официальным данным – 240 тысяч. По разным оценкам трихомоноз у женщин детородного возраста колеблется в пределах 30 %, у беременных от 0,98 до 52 %, при этом, в 1,9 – 37 % случаев возможно прерывание, а в 1,5 – 11 % – преждевременные роды и рождение детей с низкой массой тела. Возможность трихомонадной инвазии внутренних половых органов зависит от срока беременности, в котором произошло инфицирование [1-8].

Учитывая высокую распространенность трихомоноза среди беременных, а также возможности гестационных и перинатальных осложнений, вопрос усовершенствования существующих лечебно-диагностических и организационно-профилактических мероприятий остается актуальным.

Цель работы – повысить эффективность дерматовенерологической помощи беременным с урогенитальным трихомонозом, путем оптимизации диагностики, прогнозирования развития и течения заболевания, а также лечения и организации профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование за период с 2005 по 2014 гг. проведено: ретроспективный анализ 2917 обменных и 201 амбулаторных карт беременных; проспективное эпидемиологическое исследование 170 новорожденых и 170 рожениц; клиническое наблюдение 120

беременных, инфицированных УТ, 60 проб амниотических жидкостей и амниотических оболочек от 100 рожениц в сроке гестации 38 – 40 недель. Группу контроля составили 20 практически здоровых родильниц с физиологическим течением беременности, родов и послеродового периода; плодовые оболочки, взятые от 20 рожениц с физиологическим течением беременности и отсутствием инфекции.

Материалом для лабораторного изучения служили мазки отделяемого из влагалища, цервикального канала, уретры, амниотические жидкости, плодовые оболочки.

Диагностику трихомонадной инфекции проводили бактериоскопическим (исследование нативных и окрашенных препаратов по Романовскому–Гимзе) и культуральным (применялась стандартная питательная среда для выделения и культивирования трихомонад - СКДС) методами.

Для микроскопического исследования амниотических оболочек вырезались кусочки размером 1,0×1,0 см через всю толщину ткани и фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Затем проводили через спирты возрастающей концентрации, заливали в целлоидин-парафин и изготавливали срезы толщиной 5-6 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки данных «MicrosoftExcel» – 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании клинико-лабораторных данных урогенитальный трихомоноз был диагностирован у (55,1±5,0) % беременных женщин, составивших основную группу исследуемых. Выявляемость беременных, инфицированных *T. vaginalis,* в значительной степени зависела от используемых диагностических методов обнаружения трихомонад (бактериоскопическим - 5,1 %, культуральным – 55 %). Большинство [(92,6±3,6) %] обсследуемых беременных составили женщины, у которых впервые была обнаружена *T. vaginalis*, при этом чаще в поздних сроках гестации - (64,8±6,5) %.

Из проведенных исследований видно, что в основном беременные женщины направляются женскими консультациями в специализированные дерматовенерологические учреждения по поводу других ИППП и только в 1,9 % случаев - по поводу трихомонадной инфекции. Это приводит к несвоевременной постановке диагноза (98,1 %) и лечению трихомоноза, а также неудачному лечению других ИППП (40,7 %) при смешанном процессе.

Средний возраст больных составил у беременных женщин 26,8 лет, при этом доминируют женщины в наиболее репродуктивно активной возрастной группе - 21-30 лет. Начало половой жизни большинство беременных начали в 17,1 лет, при этом в возрасте до 18 лет – (55,6±6,8) %, а в (24,1±5,8) % - до 16 лет. По семейному положению большая часть беременных состояли в браке - (90,7± 4) %.

При проведении противоэпидемиологических мероприятий выяснилось, что источник заражения указали всего (7,4±3,6) % беременных, при этом заболевание трихомонозом в (92,6±3,6) % случаев расценивалось, как хронический процесс. При изучении клинического течения трихомонадной инфекции у исследуемых, было выявленно:более 80 % беременных предъявляли жалобы со стороны урогенитального тракта (выделения у (75,9±5,8) %, чувство жжения в области наружных половых органов – (20,4±5,5) %, зуд - (22,2±5,7) %, дизурия – (24,1±5,8) %). У (75,9±5,8) % наблюдаемых встречалась патология как нижнего, так и верхних этажей урогенитального тракта (вульвовагинит – у (75,9±5,8) %, эндоцервицит у - (42,6±6,7) %, эрозии шейки матки – у (29,6±6,2) %, аднексит у (11,1±4,3) %, уретрит - у (24,1±5,8) %. Среди сопутствующих заболеваний урогенитального тракта у (5,6±3,1) % больных женщин выявлен поликистоз яичников, первичное бесплодие – у (3,7±2,6) %, фибромиома матки – у 1,9 %. Бессимптомное течение

трихомонадной инфекции наблюдалось у (24,1±5,8) % беременных.

Трихомонадная инфекция как моноинфекция наблюдалась у (40,7±6,7) % женщин, в (59,3±6,7) % - представляла смешанный процесс в ассоциации с другими инфекциями (*Treponema pallidum* – (4,1 %), *Chlamydia trachomatis* – (14,8 %), *Ureaplasma urealyticum* – (40,7 %), *Mycoplasma hominis*- (14,7 %), *Candida albicans* – (34,8 %), *Gardnerella vaginalis* – (16,7 %), *S. aureus* в концентрации более 10^4 КОЕ/см^3 (13 %), носителями ЦМВ - (13 %) и генитального герпеса (тип 2) - (3,1 %).

Течение беременности, родов и послеродового периодов протекала с патологией у (59,3±6,7) % женщин. Преобладали такие осложнения, как токсикозы (первой и второй половины) - (29,6± 6,2) %, анемия – (31,5± 6,3) %, угроза прерывания беременности – (55,6±6,8) %, ФПН (по результатам УЗД) – (59,3±6,7) %, гестогенный пиелонефрит – (24,1±5,8) %, раннее излитие околоплодных вод - (37,5±12,1) %, угроза разрыва промежности – (37,5±12,1) %, патология отделения последа – (6,3±6,1) %, частичная отслойка плаценты - (1,9±3,4) %, послеродовое повышение температуры - (6,3±6,1) %. У каждой третьей женщины наблюдалось сочетание нескольких осложнений течения беременности.

При проведении параллельного бактериологического исследования 60 образцов околоплодных жидкостей и морфологического исследования данных амниотических оболочек, *T. vaginalis* обнаруживалась в двух случаях. При этом, в случае обнаружения *T. vaginalis* в околоплодной жидкости, данный возбудитель диагностировался в околоплодных оболочках, а также в вагинальном содержимом женщин и половых путях их новорожденных девочек.

При макроскопическом исследовании: амниотические оболочки -тусклые, полупрозрачные, с наличием белесоватых включений. При гистологическом исследовании отмечается выраженные дистрофические изменения в эпителии амниона, наличие полей десквамации, ядра эпителия теряют свою ориентацию относительно базальной мембраны (рис. 1). В целом клетки эпителия лежат беспорядочно за счет некробиотических изменений, неодинаковых размеров клеток, которые варьируют от мелких до крупных, что придает эпителию выраженный полиморфизм. Цитоплазма большей части эпителиоцитов с выраженной базофилией, что можно рассматривать как начальные некробиотические изменения.

Отмечается появление массивных масс фибриноида, вокруг которых появляются очаговые лейкоцитарные инфильтраты. Клеточные элементы окружающие поля фибриноидного некроза (миобласты, фибробласты, клетки Кащенко-Гофбауэра) с просветленной вакуолизированной цитоплазмой.

Следует отметить, что среди эпителиоцитов отмечаются одиночные некрупные клетки треугольной формы с наличием округлого ядра, цитоплазма таких клеток базофильна. Некробиотические процессы в эпителии, степень воспалительных реакций наиболее выражены вокруг таких клеток. Описанные клетки являются *T.vaginalis*. При этом среди воспалительного инфильтрата преобладают макрофаги, количество лейкоцитов не велико (рис. 2).

Базальная мембрана амниона неравномерна. Встречаются участки ее выраженного утолщения, гомогенизации. При окраске по Ван-Гизону такие участки характеризуются наличием грубоволокнистой соединительной ткани. В тоже время имеются зоны ее резкого истончения, в этих участках ее наличие угадывается по наличию тонких пикрофукинофильных волокон выявляемых при окрашивании по Ван-Гизону (рис 3.).

Отмечается некоторое утолщение губчатого слоя. Соединительнотканные волокна губчатого слоя с явлениями умеренно выраженного отека и разволокнения, интенсивно пикрофуксинофильны при окрашивании по Ван Гизону. В зонах прилежащих к полям фибриноидного некроза коллагеновые волокна сливаются в толстые пучки с трудом дифференцируемые даже при окраске пикрофуксином.

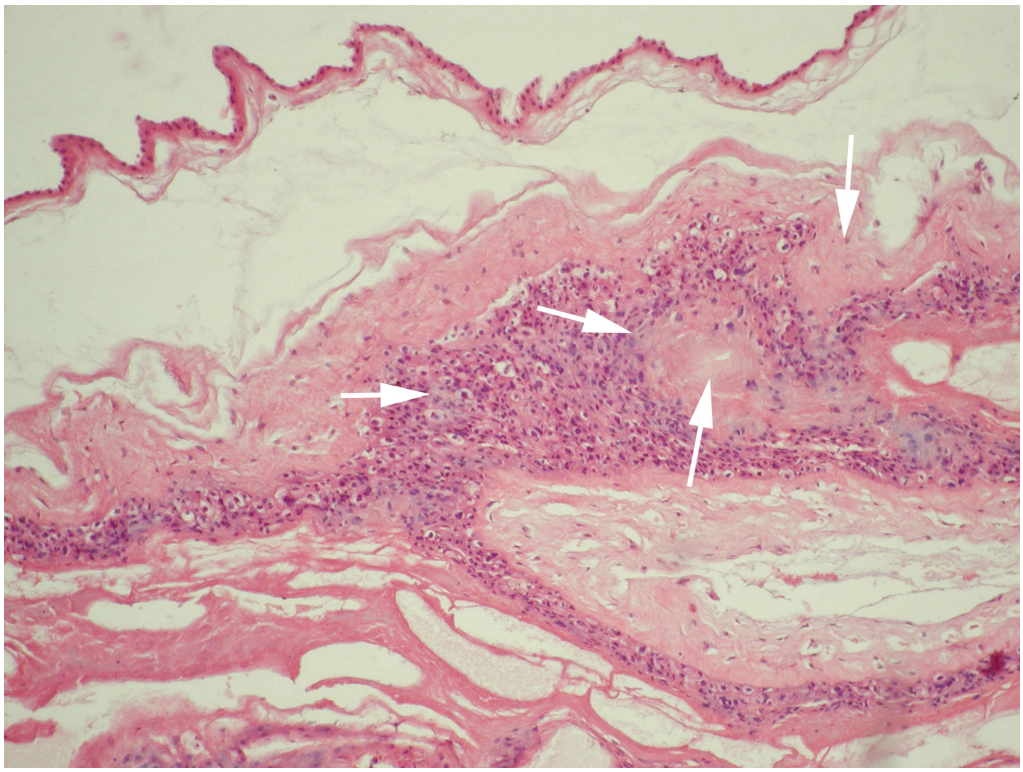


Рисунок 1. Дистрофические изменения клеток амниона, наличие полей десквамации, некробиотические изменения, неодинаковый размер клеток. Окр. гематоксилином и эозином, х100.

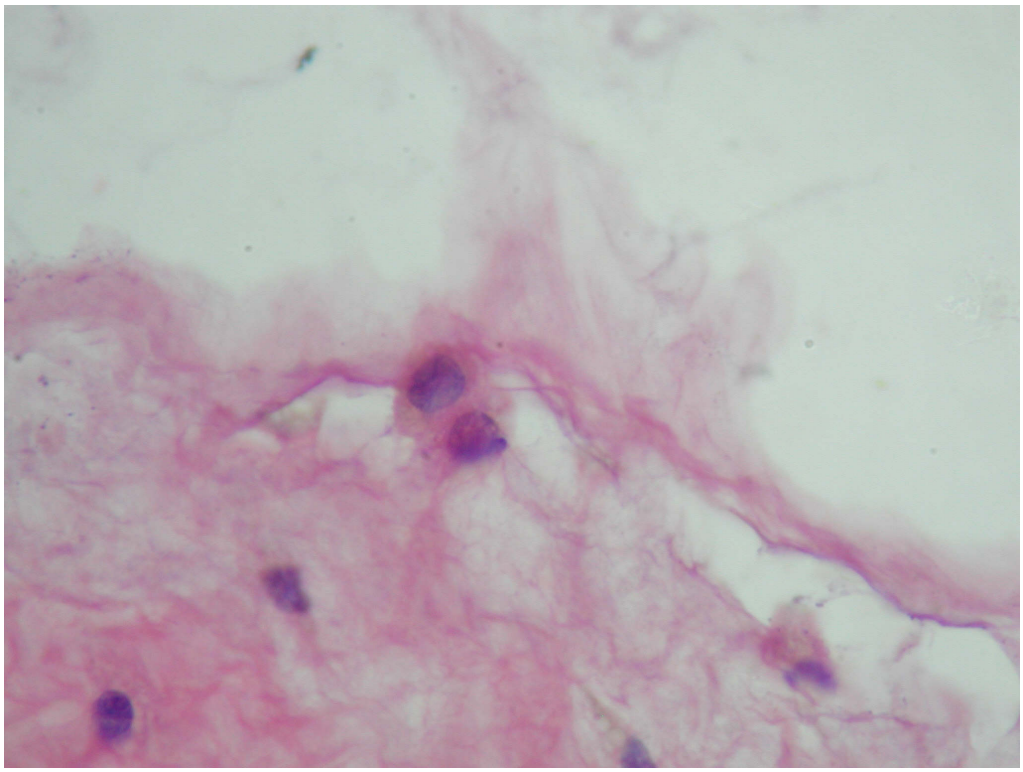


Рисунок 2. Наличие среди очагов фибриноидных изменений T.vaginalis (клеток с треугольными очертаниями и округлым ядром) Окр. гематоксилином и эозином, х1000.

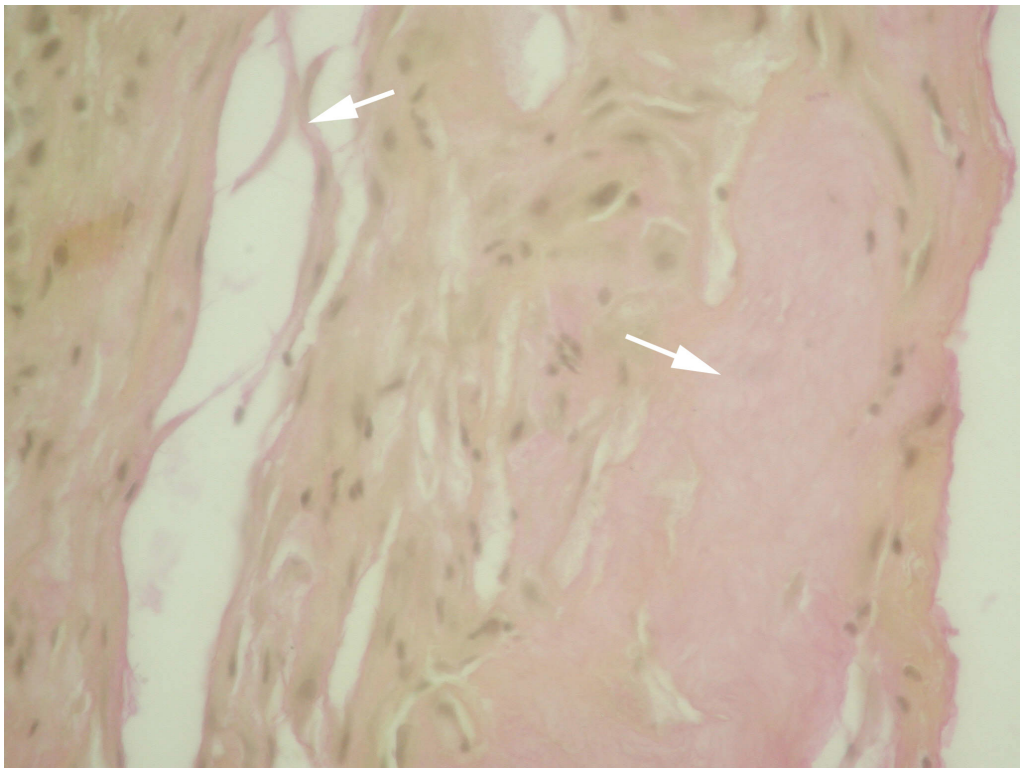


Рисунок 3. Неравномерная толщина базальной мембраны с наличием очагов разволокнения, утолщения, гомогенизации. Окр. по Ван Гизон, х400.

Эндотелий сосудов десквамирован, стенка сосудов резко утолщена, в одних случаях гомогенизирована, в других интенсивно инфильтрирована лимфоидными элементами. Гомогенизация стенок мелких артерий отмечается за счет гиалинизации. Одновременно в периваскулярном пространстве таких волокон отмечается выраженный периваскулярный склероз.

Установлены факторы риска по перинатальному инфицированию *T. vaginalis*: возраст (20 – 30) лет инфицированных матерей, раннее (до 18 лет) начало половой жизни, низкий удельный вес индивидуальной профилактики; не диагностированная урогенитальная инфекция до родов, патология нижнего и верхних этажей урогенитального тракта, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, высокая частота гестационных осложнений; физиологическое родоразрешение; наличие инфекции в амниотической жидкости и оболочках с патоморфологическими изменениями амниона, а также женский пол ребенка.

Нами разработаны и апробированы рекомендации по организационно-методическим и лечебно-профилактическим мероприятиям по предупреждению распространения трихомонадной инфекции среди беременных на основе периода гестации, учитывая обязательное использование бактериологического метода верификации *Trichomonas vaginalis*, а также этиотропной терапии, в частности, производных группы нитроимидазолов с преимущественным назначением местного лечения.

Наши исследования свидетельствуют об обоснованности и необходимости лечения трихомониаза во время беременности, так как своевременно назначенная специфическая терапия приводит к клинико-этиологическому излечению, санации родовых путей, нормальному течению беременности, родов и послеродового периода, а также рождению здорового ребенка. Однако терапия трихомониаза во время беременности остается сложной проблемой из-за возможного неблагоприятного воздействия этиотропных препаратов на плод. В доступной нам литературе

отсутствуют сообщения о лечении трихомонадной инфекции в I триместре беременности в период органогенеза и плацентации, что связано с недостаточной информацией об отсутствии тератогенного действия этиотропных препаратов на эмбрион. В тоже время, лечение трихомоноза в ранние сроки беременности, родов и послеродовом периоде необходимо. Поэтому поиск эффективных и безопасных для эмбриона препаратов является актуальной задачей современной фармакологии.

В I триместре рекомендуют ежедневное смазывание уретры и влагалища 4 % водным раствором метиленового синего, бриллиантового зеленого или раствором марганцевого калия (1:10000).

Во II триместре беременности рекомендуется назначение этиотропной терапии. Основными препаратами для этиотропного лечения трихомонадной инфекции беременных остаются производные группы нитроимидазолов, назначаемые во втором – третьем триместре беременности. Метронидазол, используемый для лечения трихомоноза беременных, проявляет высокую активность, хорошо всасывается, проходит через плаценту и гематоэнцефалический барьер.

Во II триместре беременности женщинам назначается исключительно местная терапия с использованием вагинальных форм метронидазола (монокомпонентные, комбинированные) на протяжении 10 суток. Интравагинальный способ введения препарата хорош тем, что многослойный плоский эпителий влагалища обладает минимальной всасывающей способностью, что исключает повреждающее действие лекарственного вещества на плод. Данное положение подтверждается исследованиями американского центра генетических исследований, в которых установлено, что при пероральном применении 1 г метронидазола через 2 часа в крови пациенток обнаруживается 100% вводимой дозы. При вагинальном применении – только 2 %.

Учитывая, что в 70 % случаев трихомоноз у беременных представляет собой смешанный процесс в ассоциации с другими инфекциями, мы рекомендуем использование местных комбинированных препаратов в течение 10 дней, так как в этом периоде уже развиваются окислительно-восстановительные реакции плода, связанные с иннактивацией лекарственных средств.

Системно метронидазол в виде пероральной формы назначается только в III триместре беременности, в связи с неэффективным первичным местным лечением. При его назначении учитываются характерные для беременности снижение дезинтоксикационной и выделительной функции почек, замедление метаболизма и выведение химических соединений из организма.

Метронидазол во время беременности назначается: 2,0 г внутрь однократно перед сном; по 0,25 г 2 раза в день в течение 8 дней (курсовая доза 3-4 г); Орнидазол 1,5 г внутрь однократно перед сном.

Обязательному лечению подлежат источники заражения и контакты.

ВЫВОДЫ

1. Подтвержден достаточно высокий уровень выявления трихомонадной инфекции среди беременных женщин с высоким уровнем акушерско-гинекологических заболеваний и влияние ее на течение и повышенную частоту осложнений гестационного периода.

2. При сочетании беременности с трихомонадной инфекцией нами получены бактериологические и морфологические доказательства возможного присутствия *Trichomonas vaginalis* в амниотической жидкости и околоплодных оболочках рожениц. При этом в последе формируется картина хориоамнионита, который характеризуется массивными фибриноидными некрозами, склеротическими изменениями губчатого вещества, активной макрофагальной реакцией направленной на элиминацию возбудителя, что доказывает возможность внутриутробного заражения плода.

3. Считаем целесообразным выделения в группу риска беременных женщин, инфицированных *Trichomonas vaginalis*, с учетом особенностей акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности, родов и послеродового периода.

4. Разработаны и апробированы рекомендации по организационно-методическим и лечебно-профилактическим мероприятиям по предупреждению распространения трихомонадной инфекции среди беременых на основе срока гестации, учитывая обязательное использование бактериологического метода верификации *Trichomonas vaginalis*, а также этиотропной терапии, в частности, производных группы нитроимидазолов с преимущественным назначением местного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мавров Г. И. Инвазия *Trichomonas vaginalis* беременных и новорожденных / Г. И. Мавров, Т. В. Осинская // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 1. – С. 101-107.

2. Осінська Т.В. До питаннятрихоманозувагітних, хворих на сифіліс / Т.В. Осінська, Г.А. Дунаєва, В.О., Савоськіна, В.П. Матюшенко // Мат. наук.-практ. конф. з міжнародною участю: Впровадження уніфікованих протоколів в дерматології з урахуванням доказової медицини. – Київ, 13-14 березня 2014 р.

3. Antenatal screening for candidiasis, trichomoniasis, and gonorrhea / R.A. Sparks, G.L.Williams, J.M.H Boyce, T.C.Fitzgerald, G.Shelley // Br. J. Vener Dis. – 1975. – Vol. 61. – P. 110-5.

4. Bowden F.J. Trichomonas vaginalis epidemiology and analyzing a model of treatment intervention / F.J. Bowden, G.P. Garnett // Sex Transm. Infekt. –2000. – Aug; 76(4). – P. 248-256.

5. Cotch M.F. Trichomonas vaginalis associated with Tow birth weight and preterm delivery. The vaginal Infections and Prematurity Study Group / M.F. Cotch, J.G. Pastorek //Sex. Transm.Dis. – 1997. – Vol. 24. – P. 353 - 360.

6. Heine P. Trichomonas vaginalis: a reemerging pathogen / P. Heine, J. A. McGregor // Clin. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 36. – P. 137-144.

7. McLaren L.S. Isolation of Trichomonas vaginalis from the respiratory tract of infants with respiratory diseases / L.S. McLaren, L.E. Davis, G.R. Healy, C.G. James // Pediat. – 1983. – Vol. 71, № 6. – P.888-890.

8. Saurina G.R. Trichomoniasis in pregnancy / G.R. Saurina, W.M. Mc Cormack // Sex Transm Dis. –1997. – Vol. 24. – P. 361-363.

REFERENCES

1. Mavrov G. I., Osinskaya T. V. Invaziya Trichomonas vaginalis beremennyih I novorozhdennyih // Klinichna imunologIya. alergologIya. infektologIya. – 2010. – № 1. – S. 101-107.

2. Osinska T.V., Dunaeva G.A., Savoskina V.O., Matyushenko V.P. Do pitannya trihomanozu vagitnih, hvorih na sifIlIs. Vprovadzhennyau nIfIkovanih protokolIv v dermatologiyii zurahuvannyam dokazovoyi meditsini : nauk.-prakt. konf. Z mizhnarodnoyu uchastyu, Kiyiv, 13-14 bereznya 2014 g.

3. Sparks RA, Williams G.L., Boyce JMH, Fitzgerald T.C., Shelley G. Antenatal screening for candidiasis, trichomoniasis, and gonorrhea // Br J Vener Dis. – 1975. – Vol. 61. – P. 110 - 115.

4. Bowden F.J., Garnett G.P. Trichomonas vaginalis epidemiology and analyzing a model of treatment intervention // Sex Transm. Infekt. – 2000. – Aug; 76(4). – P. 248-256.

5. Cotch M.F., Pastorek J.G. Trichomonas vaginalis associated with Tow birth weight and preterm delivery. The vaginal Infections and Prematurity Study Group // Sex.Transm.Dis. – 1997. – Vol. 24. – P. 353 – 360.

6. Heine P, McGregor J. A. Trichomonas vaginalis: a reemerging pathogen // Clin. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 36. – P. 137-144.

7. McLaren L.S., Davis L.E., Healy G.R., James C.G. Isolation of Trichomonas vaginalis from the respiratory tract of infants with respiratory diseases // Pediat. – 1983. – Vol. 71, № 6. – P. 888 - 890.

8. Saurina G.R., Mc Cormack W.M. Trichomoniasis in pregnancy // Sex Transm Dis. –1997. – Vol. 24. – P. 361-363.

ПЕРИНАТАЛЬНІ РИЗИКИ: ТРИХОМОНОЗ ВАГІТНИХ

Бондаренко Г.М.,
Осінська Т.В.,
Унучко С.В.,
Губенко Т.В.,
Джораєва С.К.,
Кочетова Н.В.,
Федорович Т.В.

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. *Стаття присвячена вирішенню актуального завдання – оптимізації дерматовенерологічної допомоги вагітним з урогенітальним трихомонозом, шляхом оптимізації ефективності діагностики, прогнозуванню розвитку захворювання, лікування та організації профілактичних заходів. Доведена можливість інфікування T. vaginalis навколоплідних вод та амніотичних оболонок з формуванням хоріоамніоніту та інфікуванням плода. На підставі встановлених критеріїв ризику перинатального інфікування розроблено комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо попередження трихомонозу новонароджених.*

Ключові слова: *трихомоноз, новонароджені, вагітні, навколоплідні води, амніотичні оболонки, діагностика, лікування, профілактика.*

PERINATAL RISK: TRICHOMONIASIS PREGNANT WOMEN

Bondarenko G.,
Osinska T.,
Unuchko S.,
Gubenko T.,
Dzhoraeva S.,
Kochetova N.,
Fedorovich T.

SE “Institute of dermatology and venerology of NAMS of Ukraine”

Abstract. *The article is devoted to the decision of the actual scientific task – optimization of the dermatovenereology aid to pregnant with urogenital trichomoniasis byin creasing efficiency of diagnosis, prediction of disease development and course; treatment and organization of prophylactic measures as well. Possibility of ascending infected of waters and amnion by Trichomonas vaginalis with formation of chorion – amnion and fetus infected were proved. Complex of treatment-and-prophylactic measures of prevention of Trichomonias infection of pregnant, based on determined criterions was elaborated.*

Key words: *trichomonias, pregnant, waters, chorion, diagnosis, therapy, prophylaxis.*

Об авторах:

Бондаренко Глеб Михайлович – доктор мед. наук, профессор, зав. отделом инфекций, передающихся половым путем ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Осинская Татьяна Владимировна – кандидат мед. наук, младший научн. сотр. отдела инфекций, передающихся половым путем ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Унучко Сергей Васильевич – кандидат мед. наук, научн. сотр. отдела инфекций, передающихся половым путем ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Губенко Татьяна Владимировна – кандидат мед. наук, научн. сотр. отдела инфекций, передающихся половым путем ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Джораева Светлана Карьягдыевна – кандидат мед. наук, зав. лабораторией микробиологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Кочетова Наталья Владимировна – врач бактериолог клинико-диагностической лаборатории ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Федорович Татьяна Валерьевна – аспирант ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

УДК: 616.018.1-095:578.245-078

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ІНФЕКЦІЙ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ В УМОВАХ ВЕНЕРОЛОГІЧНОЇ КЛІНІКИ

В.В.Гончаренко, С.К.Джораєва, О.В.Щоголєва, І.М.Нікітенко, О.А.Безрученко

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. *Питання запальних захворювань сечостатевого тракту різноманітного мікробного генезу відноситься до актуальних проблем медичної науки та практики. Мета дослідження вивчення етіологічної структури збудників інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи у чоловіків та жінок репродуктивного віку. У дослідження було включено 2318 пацієнтів у віці від 18 до 40 років, що знаходились на стаціонарному лікуванні у венерологічному відділенні ДУ «ІДВ НАМН», з них 1230 жінок та 1088 чоловіків. Розглянуто особливості видового складу мікроценозів сечостатевого тракту. Встановлено чутливість вилучених умовно-патогенних мікроорганізмів до антибіотиків різних груп. Отримані показники демонструють високу інфікованість обстеженого контингенту сексуально активного віку. Приведені дані свідчать про необхідність постійного мікробіологічного моніторінгу з метою підвищення ефективності лікування хворих на запальні захворювання сечостатевих органів.*

Ключові слова: *захворювання, що передаються статевим шляхом, мікробіоценоз, T. vaginalis, C.trachomatis, U urealyticum, опортуністичні інфекції.*

ВСТУП

Медичне та соціально-економічне значення запальних захворювань урогенітального тракту інфекційного генезу обумовлене глобальною розповсюдженістю, широким спектром патологічних станів з високою частотою резидуальних проявів, ускладнень, порушень репродуктивної функції або гестаційного періоду, можливістю інфікування новонароджених та розвитку тяжких захворювань у немовлят та дітей [1]. Структура інфекційних збудників патології людини перенесла у останні роки суттєву еволюцію, не виняток у цьому плані і запальні захворювання сечостатевого тракту. На фоні інтенсивного розвитку сучасних медичних технологій постійно збільшується кількість пацієнтів з різними ступенями порушень механізмів протиінфекційної резистентності, що створює для мікроорганізмів нові екологічні ніші. Це, в свою чергу, може стимулювати селекцію мікроорганізмів з новими наборами детермінант вірулентності, що забезпечують адаптацію патогенів до нових умов. У результаті селективного пресінгу антибіотиків спостерігаються зміни колонізаційної

резистентності представників нормальної мікрофлори та її витискування патогенними мікроорганізмами. Цьому сприяють зміни мікробіоценозів статевих шляхів, що є ознакою зниження загальної та локальної імунної реактивності організму внаслідок різноманітних екзо- та ендогенних причин [2, 3]. Характерною особливістю етіології запальних захворювань нижнього відділу сечостатевого тракту у останні роки є переважання мікст-інфекцій (у середньому у 52% випадків). Патологічний процес, спричинений асоціаціями мікроорганізмів, не є сумою патологічних складників окремих інфекційних агентів. Окремі інфекції у асоціації здібні набувати нові, ще не вивчені властивості. Загальними рисами, які характеризують перебіг мікст-інфекцій урогенітального тракту, є висока контагіозність, схильність до хронізації процесу, відсутність стійкого імунітету та можливість рецидиву захворювання. Важливо зауважити, що в асоціації патогенність кожного „учасника" може набувати визначених змін і в більшості випадків підсилюватись. Крім того, роль того або іншого асоціанта при хронічному перебігу захворювання визначити практично неможливо, тому при змішаній інфекції спостерігаються різноманітні варіанти перебігу захворювання [4].

Основними збудниками інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), є T.vaginalis, C. trachomatis, U. urealyticum, N.gonorrhoae. Деякі дослідники вказують на взаємостимулюючу дію змішаної інфекції. Роль змішаної мікрофлори при запальних захворюваннях сечостатевого тракту досить дискусійна [3 - 5]. У ряді випадків окремі представники умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) або їх асоціації завдяки визначеним умовам спроможні спричинити запалення, а в інших випадках можуть підтримувати запалення, що ініційоване іншими факторами. Дослідження пацієнтів показали, що запальні захворювання можуть бути проявом сечової інфекції верхніх відділів сечостатевого тракту, основну роль в якій відіграють грамнегативні мікробні агенти – E.coli, Klebsiella spp, Proteus spp, P.aeruginosa, а також грампозитивної - Staphylococcus spp (S.haemolyticus, S.warneri, S.saprophyticus), Corynebacterium spp [6]. Дослідження, проведені на початку 90 років минулого сторіччя, вказують на часте виявлення у пацієнтів мікрококів та стрептококів групи В. Представники інтенстиціальної мікрофлори привертають увагу як агенти, що здібні викликати сечостатеві запалення у зв'язку з можливістю передачі цих мікроорганізмів при оро- та аногенітальних контактах.

Таким чином, проблема запальних захворювань сечостатевого тракту різноманітного мікробного генезу відноситься до актуальних проблем медичної науки та практики, тому здійснення моніторінгу за актуальними збудниками є невід'ємною складовою підвищення якості досліджень та лікування.

Мета дослідження: вивчення етіологічної структури збудників інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи у чоловіків та жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було включено 2318 пацієнтів у віці від 18 до 40 років, що знаходились на стаціонарному лікуванні у венерологічному відділенні ДУ «ІДВ НАМН» з приводу запальних захворювань сечостатевого тракту.

Веріфікацію хламідійної інфекції проводили імунофлюоресцентним методом з використанням діагностичних наборів «РекомбіСлайдХламідія» (Лабдіагностика, Росія). За допомогою світлової мікроскопії мазків відділяємого здійснювалась візуалізація мікробного пейзажу препаратів (гарднерельоз, гонококова інфекція, т.ін.). Діагностику трихомонадної інфекції проводили за домогою бактеріоскопії препаратів відділяємого, забарвлених 1% розчином метиленового синього та бактеріологічного методу з застосуванням середовища для трихомонад («HiMedia», Індія). Наявність

уреаплазменої інфекції визначали бактеріологічним методом з застосуванням селективного середовища для уреаплазм [7, 8]. Ідентифікацію вилучених грампозитивних аеробних, грамнегативних аеробних ферментуючих та неферментуючих бактерій проводили за допомогою рутинних методів на підставі морфологічних, культуральних та біохімічних властивостей [9]. Мікроорганізми визначали до виду, при неможливості – до роду. Біологічний матеріал з нижніх відділів сечостатевого тракту засівали на поживні та диференціально-діагностичні середовища. Визначення чутливості вилучених аеробних мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів за допомогою диск-дифузійного методу та інтерпретацію отриманих результатів проводили згідно нормативних документів МОЗ України [10]. Резистентні та помірно-резистентні мікроорганізми були об'єднані до групи нечутливих штамів. Контроль якості методики визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, якості реагентів, що використовувались (поживні середовища та диски з антибіотиками), проводився з застосуванням контрольних штамів Американської колекції типових культур (АТСС): E.coli ATCC 25922, S. aureus ATCC 25923, P. aeruginosa ATCC 27853, E. faecalis ATCC 29212.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Моніторінгу інфекцій в усьому світі приділяють дуже велике значення і здійснюють його за більшістю мікроорганізмів. Проведення мікробіологічного моніторінгу сприяє встановленню найбільш актуальних збудників запальних захворювань інфекційного генезу. Оскільки частота урогенітальних захворювань мікробної етіології залишається достатньо високою і не має тенденції до зниження, був проведений аналіз поширеності різних видів мікроорганізмів, що виявилися чинниками захворювань у пацієнтів.

У моніторінгове дослідження було включено 1230 жінок та 1088 чоловіків В результаті проведеного аналізу встановлено достатньо високий рівень інфікованості хворих. Загальна кількість обстежених, у яких було визначено наявність будь-яких різновидів мікроорганізмів, що виявилися тригерними факторами запалення, склала 1429 (61,6 ±1,0%) осіб, з них 698 жінок (56,7±1,4%) та 731 чоловік (67,2±1,4%).

Розподіл хворих здійснено за кількістю наявних інфекцій. Моноінфекцію виявлено у 218 чоловіків та 277 жінок, (20,0±1,2% та 22,5±1,2% відповідно). На наступній діаграмі представлено питому вагу мікроорганізмів, виявлених у пацієнтів даної групи.

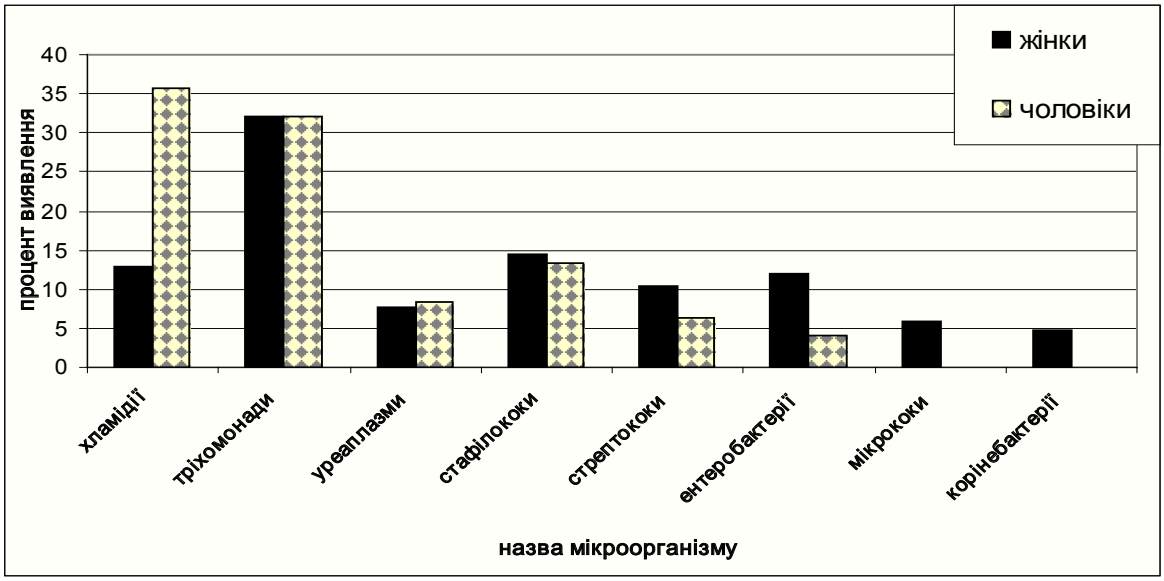


Рисунок 1. Порівняльна діаграма виявленої моноінфекції у чоловіків та жінок в залежності від виду мікроорганізму

З представленої діаграми помітно, що процент виявлення деяких інфекцій розрізнявся між чоловіками та жінками. Так, хламідії домінували у чоловіків – 35,8% проти 12,9% у жінок, а представники родини ентеробактерій – у жінок (11,9%, проти 4,1%). Верифікація інших моноінфекцій здійснена у приблизно рівного відсотку обстежених хворих. На даній діаграмі не було представлено групу пацієнтів (15 чоловіків), в яких бактеріологічним методом була діагностована N.gonorrhoae, але враховуючи замалу кількість вилучених збудників, отримані дані не є статистично вірогідними.

Відомо, що мікст-інфекції серед захворювань, що передаються статевим шляхом, виявляються в середньому у 52% випадків [4]. У нашому дослідженні також виявлено, що відсоток асоційованих інфекцій перевищував показники діагностованих моноінфекцій. У чоловіків цей відсоток становив 47,2±1,5%, а у жінок – 34,2±1,4%. Нижчий процент виявлення мікст-інфекцій у жінок пояснюється тим, що у даній обстеженій групі досить часто виявлялися представники факультативних анаеробів, а саме гарднерели та мобілункуси, які не представлені у наведеній виборці, а будуть розглянуті окремо в контексті бактеріальних вагінозів. Серед мікст-інфекцій найчастіше зустрічалися двокомпонентні асоціації мікроорганізмів. На наступній діаграмі представлено процентне співвідношення виявлених у пацієнтів двох мікроорганізмів.

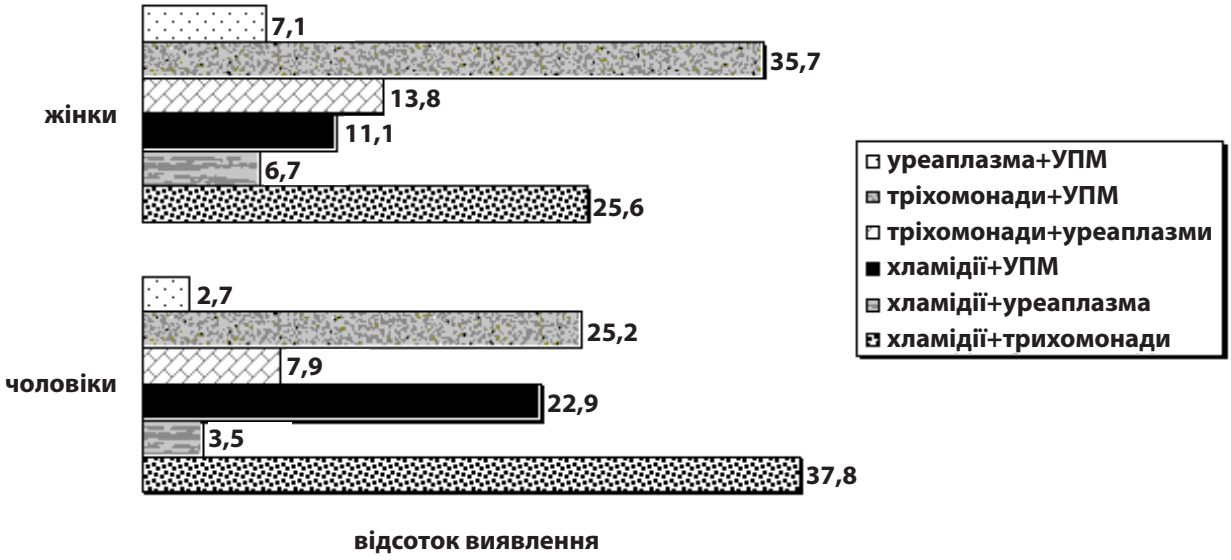


Рисунок 2. Порівняльна діаграма виявлених двокомпонентних інфекцій у чоловіків та жінок в залежності від складу асоціації

Серед жінок дві інфекції верифіковано у 297 пацієнток (24,1±1,2%), а у чоловіків інфікованим виявився 341 пацієнт (31,3±1,4%). Як видно з наведеної діаграми, у жінок переважали асоціації хламідій з трихомонадами (25,6±2,5%), трихомонад з уреаплазмами (13,8±2,0%) та трихомонад з представниками умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) (35,7±2,8%). У чоловіків найбільш часто асоціації формували хламідії з трихомонадами (37,8±2,6%), хламідії з УПМ (22,9±2,3%), та трихомонади з УПМ (25,2±2,4%). Видовий склад УПМ буде розглянуто окремо.

На наступній діаграмі представлено процентне співвідношення трикомпонентних асоціацій мікроорганізмів.

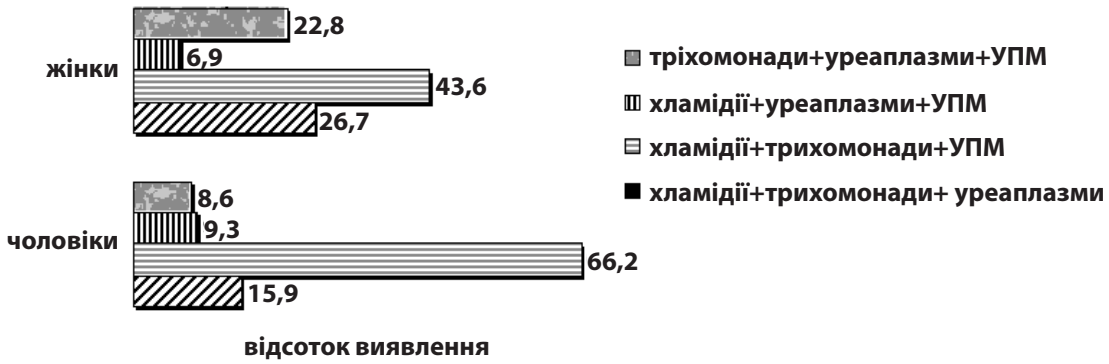
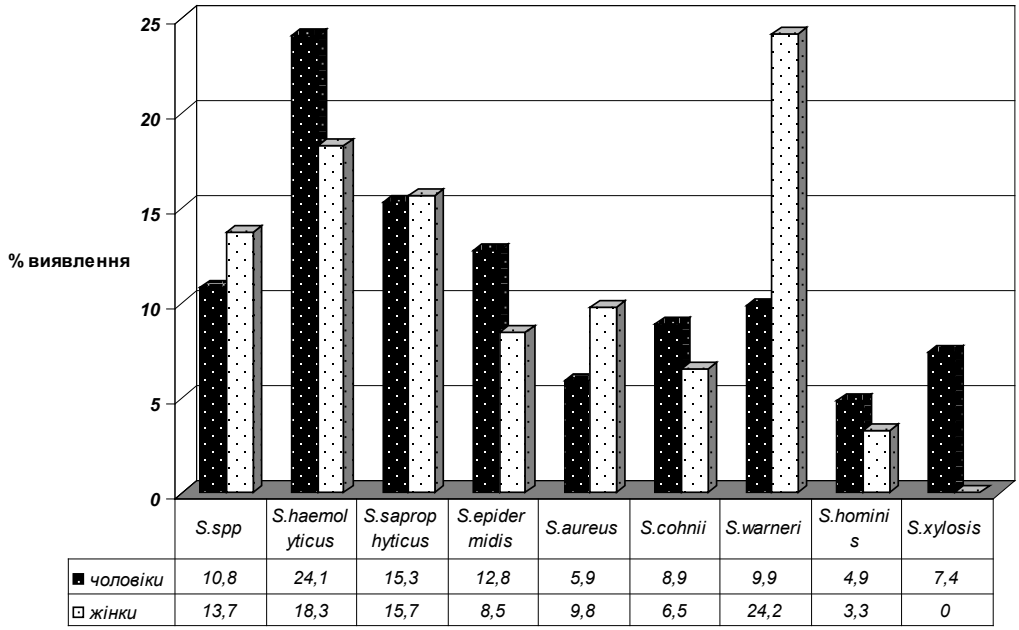


Рисунок 3. Порівняльна діаграма виявлених трикомпонентних інфекції у чоловіків та жінок в залежності від складу асоціації

Аналіз отриманих результатів показав, що в трикомпонентних асоціаціях як у чоловіків, так і у жінок домінували мікст-інфекції у складі: хламідії+трихомонади+УПМ (66,2±3,8% та 43,6±4,9% відповідно), а на другому місці відзначена асоціація хламідії+уреаплазми+УПМ (15,9±3,0% та 26,7±4,4% відповідно).

Асоціації з чотирьох складових зустрічалися у 21 чоловіка (4,1%) та 23 жінок (5,5%). Оскільки ці показники не виявилися статистично вірогідними, графічно вони не представлені. Найбільш часто до складу асоціацій у чоловіків входили хламідії+уреаплазми+трихомонади+стафілококи. У жінок склад асоціації відрізнявся за рахунок УПМ, крім стафілококів, часто також спостерігались стрептококи.

При розгляданні загальної кількості бактеріальної складової мікробіоценозів виявилось, що в якості асоціантів найбільш часто виступали стафілококи та ентеробактерії. Внаслідок цього нами було розглянуто процентне співвідношення видового складу вказаних мікроорганізмів. На наступній діаграмі наведено розподіл мікроорганізмів роду стафілококів, вилучених з сечостатевого тракту обстежених пацієнтів (рис.4).



	S.spp	S.haemolyticus	S.saprophyticus	S.epidermidis	S.aureus	S.cohnii	S.warneri	S.hominis	S.xylosis
■ чоловіки	10,8	24,1	15,3	12,8	5,9	8,9	9,9	4,9	7,4
⊡ жінки	13,7	18,3	15,7	8,5	9,8	6,5	24,2	3,3	0

Рисунок 4. Структура роду стафілококів, вилучених від пацієнтів із запальними захворюваннями сечостатевого тракту

Як видно з діаграми,провідне місце у структурі вилучених стафілококів займали S.haemolyticus, S.saprophyticus та S.epidermidis у чоловіків та S.warneri, S.haemolyticus та S.saprophyticus у жінок. Відзначено відмінності у видовому домінуванні між пацієнтами різної статі. Так, у жінок найбільш частим етіофактором виявився S.warneri (24,2±3,5%), а у чоловіків - S.haemolyticus (24,1±3,0%). Інші види мали приблизно однакову частоту виявлення.

Другу позицію у структурі мікробіоценозів займали представники родини Enterobacteriaceae. Результати проведеного дослідження представлено на рис.5.

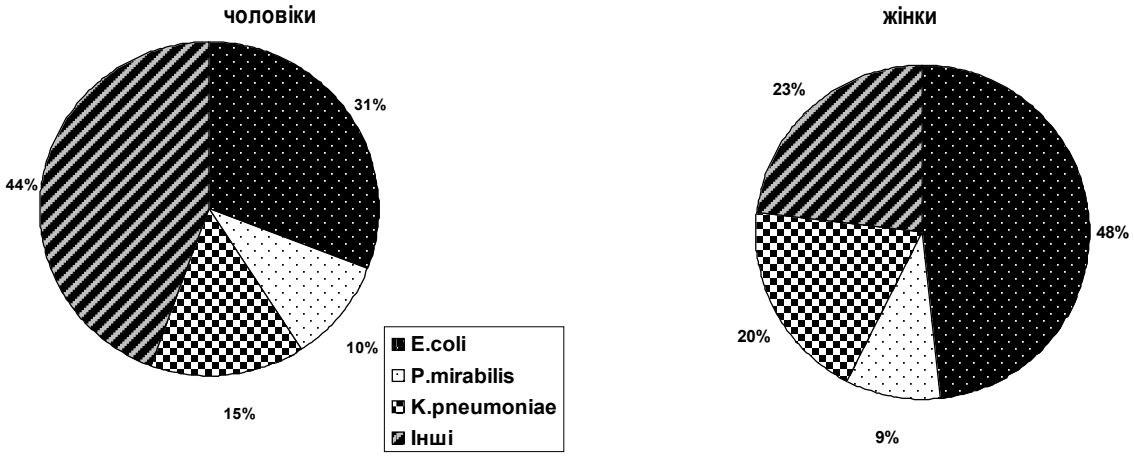


Рисунок 5. Структура ентеробактерій, вилучених від пацієнтів з запальними захворюваннями сечостатевого тракту

Діаграми, представлені на рисунку, відображають процентне співвідношення по частоті виділення різних представників ентеробактерій. Проаналізувавши отримані результати, слід зазначити, що спостерігався збіг по видовому спектру ентеробактерій між чоловіками та жінками. Так, відсоток ідентифікованих штамів E.coli був найвищим у обох групах і склав 30,9±5,1% та 48,3±4,2%, відповідно. Пропорційні результати також було отримано і при виділенні Klebsiella pneumoniae й Proteus mirabilis. Відсоток виявлення клебсієл набув 14,8% у чоловіків проти 19,5% у жінок. Для протея данні показники склали 9,9% та 9,1% відповідно. Достатньо високий показник прийшовся на долю інших представників родини Enterobacteriaceae - Citrobacter spp, Enterobacter spp та частину ентеробактерій, які не було ідентифіковано до виду (44,4% серед чоловіків та 23,1% у жінок).

Крім вищезазначених мікроорганізмів, до складу мікробних ценозів урогеніталій входили інші мікроорганізми, які були здебільшого однорідними за видовим складом. У загальній структурі цих мікроорганізмів питома вага – до 10% - приходилась на стрептококи та мікрококи. Серед вилучених стрептококів переважали представники групи В. При цьому частота ізоляції не залежала від статі пацієнтів. У відносно невисокого відсотку обстежених було означено наявність корінебактерій, які складали 3,5% у чоловіків та 4,9% у жінок, серед них переважно зустрічалися C.pseudodiphtheriticum, C.xerosis, C.minutissimum. Найнижчу чисельність вилучення відзначено для псевдомонад. Так, присутність P.aeruginosa було виявлено лише у 6 статевих партнерів.

При визначенні чутливості вилучених мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів було встановлено досить високу резистентність стафілококів до

оксациліну (близько 27%), особливо серед непатогенних представників роду, та відносно високу нечутливість представників родини ентеробактерій до цефалоспоринів (близько 33%), що пов'язано з наявністю у збудників β-лактамаз розширеного спектру дії. Дана тендеція у останній час носить досить загрозливий характер, оскільки збільшення кількості даних штамів унеможливлює проведення адекватної антибіотикотерапії.

Як відомо, лактофлора є основним компонентом вагінального нормоценозу та відіграє важливу роль у підтриманні колонізаційної резистентності даного біотопу [11]. У нашому дослідженні у переважної частини пацієнток при бактеріоскопії мазків відділяємого, ми спостерігали майже повну відсутність лактобацил. На цьому фоні у 271 жінки (22,0%) було діагностовано бактеріальний вагіноз за наявністю «ключових» клітин та сукупністю інших клінічних ознак. Здебільшого мікроскопічно визначалася присутність G.vaginalis, а у частини пацієнток також були наявні представники роду Mobiluncus.

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз етіологічної структури чинників запальних захворювань урогенітального тракту та їх ранжирування за значимістю показав, що питома вага провідних збудників, насамперед хламідій і трихомонад, залишається високою як у вигляді моноінфекцій, так і в асоціаціях. Виявлення достатньо вагомого відсотка різновидів умовно-патогенної мікрофлори у високих показниках щільності колонізації як складових полікомпонентних асоціацій, так і монозбудників, засвідчило суттєву негативну роль даних мікроорганізмів у розвитку та резидуальних проявах запальних процесів сечостатевого тракту. Отримані показники демонструють високу інфікованість обстеженого контингенту, а з урахуванням сексуально активного віку хворих (у середньому 28,7 роки), даний факт має немаловажне значення. Приведені дані свідчать про необхідність постійного мікробіологічного моніторінгу з метою підвищення ефективності лікування хворих на запальні захворювання сечостатевих органів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боровкова Л.В. Современные методы диагностики и лечения инфекций, передающихся половым путем (обзор) / Л.В.Боровкова, Е.В.Челнокова // Медицинский альманах. – 2010. – № 2 (11). – С.150-156.

2. Диагностика и терапия бактериальных инфекций, передаваемых половым путем: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в различных регионах России / Ю.А.Белькова, О.Ю.Алекесандрова, Б.В.Бережанский [и др.] // КМАХ – 2010. – Т.12, № 3. – С. 226-245.

3. Изучение распространенности возбудителей ИППП (C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium, T. vaginalis) с помощью ПЦР в реальном времени в фор-

REFERENCES

1. Borovkova L.V., Chelnokova E.V. Modern methods of diagnostic and treatment of sexually transmitted diseases (review) // Medicine anthology. – 2010. – 2(11): – P.150-156.

2. Belkova U.A., Aleksandrova O.U., Berezhanskiy B.V. [et. al]. Diagnostic and treatment of sexually transmitted diseases: the results of much central pharmacological and epidemiological investigation which conducted in Russia different regions // CMAC. – 2010. – Vol.12, № 3: – P. 226-245.

3. Guschin A.E., Ruzhich P.G., Savochkina U.A. [et. al]. STD agent prevalence investigation (C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium, T. vaginalis) with used real-time PCR in "Multiprime" format // Clinical dermatology and venerology – 2011. – №4. – P. 90-93.

мате «МУЛЬТИПРАЙМ» / А.Е. Гущин, П.Г. Рыжих, Ю.А. Савочкина [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 4. – С.90-93.

4. Урогенитальный трихомониаз: Пособие для врачей. / Д. К.Ермоленко , В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин [и др.] – СПб. - Великий Новгород, – 2007. – 96 с.

5. Патогенез, диагностика и терапия урогенитального хламидиоза: Руководство для врачей / В. А. Исаков, Л. Б. Куляшова, Л. А. Березина [и др.]; Ред. А. Б. Жебруна. – СПб., 2010. – 112 с.

6. Зубков М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований / М.Н.Зубков // КМАХ. – 2004. – Том 6, № 2. – С. 143-154.

7. Уніфікація лабораторних методів досліджень в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом / І.І.Мавров, О.П.Бєлозоров, Тацька Л.С. [та ін.]. – Харків: Факт. – 2000. – 120 с.

8. Наказ МОЗ СРСР № 936 від 12.07.85 «Об унификации лабораторных методов исследования в диагностике гонореи и трихомониаза». – 25 с.

9. Наказ № 167 МОЗ України від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

10. Приказ № 535 МЗ СССР от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

11. Черкасов С.В. Бактериальные механизмы колонизационной резистентности репродуктивного тракта женщин / С.В.Черкасов // Журн.микробиол. – 2006. – № 4. – С. 100-105.

4. Ermolenko D.K., Isakov V.A., Rubalkin S.B. [et. al]. Urogenital trichomoniasis: textbook for doctors–. StP.-Velikiy Novgorod. – 2007–: 96 p.

5. Isakov V.A., Kulyashova L.B., Berezina L.A. [et. al]. Pathogenesis, diagnostic and therapy of urogenital chlamydiosis: book for doctors. – StP. – 2010: – 112 p.

6. Zubkov M.N. Collection, transportation of biological material and result interpretation of microbiological investigations // CMAC. – 2004. – Vol.16, № 2: – P. 143-154.

7. Mavrov I.I., Belozorov A.P., Tatskay L.S. [et. al]. Unification of laboratory investigation method for diagnostic STD. Kharkov. – 2000: – 120 p.

8. Order № 535 of Ministry of health protection of USSR from 12.07.85 “About unification of laboratory investigation method for gonorrhea and trichomoniasis diagnostic”.

9. Order № 535 of Ministry of health protection of USSR from 22.04.85. “About unification of microbiological (bacteriological) investigation method, applied in clinical-diagnostic laboratory of treatment-and-prophylactic establishments”.

10. Order № 167 of Ministry of health protection of Ukraine from 05.04.07. “About confirm of methodological instructions: Definition of antibiotic sensitivity microorganism”.

11. Cherkasov S.V. Bacterial mechanisms of colonization resistance in female reproductive tract // Zh.Microbiol. (Moscow). – 2006, – № 4. – P.100-105.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ИНФЕКЦИЙ В УСЛОВИЯХ ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ

Гончаренко В.В., Джораева С.К., Щеголева Е.В., Никитенко И.Н., Безрученко А.А.

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме. *Вопрос воспалительных заболеваний урогенитального тракта различного микробного генеза относится к актуальным проблемам медицинской науки и практики. Цель исследования: изучение этиологической структуры возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы у мужчин и женщин репродуктивного возраста. В исследование были включены 2318 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет, которые находились на стационарном лечении в венерологическом отделении ГУ «ИДВ НАМН», из них 1230 женщин и 1088 мужчин. Рассмотрены особенности видового состава микроценозов мочеполового тракта. Установлена чувствительность выделенных условно-патогенных микроорганизмов к антибиотикам разных групп. Полученные данные демонстрируют высокую инфицированность обследованного контингента сексуально активного возраста. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости постоянного микробиологического мониторинга с целью повышения эффективности лечения больных с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов.*

Ключевые слова: *заболевания, передающиеся половым путем, микробиоценоз, T. vaginalis, C.trachomatis, U urealyticum, оппортунистические инфекции.*

MICROBIOLOGICAL MONITORING OF INFECTION IN VENEROLOGICAL CLINIC

Goncharenko V.V., Dzhoraeva S.K., Schegolyeva E.V., Nikitenko I.N., Bezruchenko A.A.

SE «The Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract. *The question of urogenital tract inflammatory disease of different microbial genesis is the actual problem for medical science and practice. The aim of this investigation was the study of agent etiological structure of infection-and- inflammatory disease in urogenital tract of men and women in reproductive age. The 1230 women and 1088 men, treating in venerological department SE "Institute of Dermatology and Venerology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", were included to the investigation. Specific composition peculiarity of urogenital tract microcenosis was determined. Antibiotic sensitivity of isolated microorganisms was established. The received data demonstrated the high prevalence of infections with examined patients. The necessarily of constant microbiological monitoring for the purpose of increase patient treatment effectively with urogenital tract inflammatory disease was determined.*

Key words: *sexually transmitted diseases, microcenosis, T. vaginalis, C.trachomatis, U urealyticum, opportunistic infection.*

Об авторах:

Джораева Светлана Карьягдыевна – кандидат мед. наук, заведующая лабораторией микробиологии ГУ «Институт дерматологи и венерологии НАМН Украины», sjoraeva@ i.ua.

Гончаренко Валентина Васильевна – кандидат мед. наук, научный сотрудник лаборатории микробиологии ГУ «Институт дерматологи и венерологии НАМН Украины».

Щеголева Елена Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории микробиологии ГУ «Институт дерматологи и венерологии НАМН Украины».

Никитенко Инна Николаевна – кандидат мед. наук, старший научный сотрудник отдела заболеваний, передающихся половым путем ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины».

Безрученко Алексей Анатольевич – кандидат мед. наук, врач-дерматовенеролог отделения венерологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины».

УДК 616.972-078.33

ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ СИФІЛІСУ В УКРАЇНІ

В.В. Кутова[1], Г.А. Дунаєва[2], О.М. Білоконь[1], Ю.В. Щербакова[1]

[1]ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

[2]Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме: *Викладений короткий історичний огляд досягнення лабораторної діагностики сифілісу. Запропонований для упровадження в медичну практику широкий спектр сучасних серологічних методів з інтерпретацією їх результатів при постановці діагнозу, лікуванні та спостереженні за пацієнтами, що важливо в умовах високої захворюваності пізніми та прихованими формами сифілісу.*

Ключові слова: *сифіліс, Treponeta pallidum, методи серологічної діагностики: РМП, РЗК, ІХГ, РПГА, ІФА, РІФ, ІБТ, імуноглобуліни, різні форми сифіліса.*

ВВЕДЕННЯ

Успіхи, досягнуті в вивченні інфекції, спричиненої *T.pallidum*, безперечні, це підтверджено результатами її виявлення та своєчасним проведенням лікувально-профілактичних заходів, які забезпечують можливість ефективного контролю за захворюваністю сифілісом в економічно розвинених країнах.

Клінічна картина сифілісу характеризується великою різноманітністю висипань на шкірі і слизових оболонках, ураженням нервової системи, органів зору, внутрішніх органів, опорно-рухового апарату, що вимагають диференційної діагностики з чисельними захворюваннями несифілітичної природи зі схожою симптоматикою. Багатосимптомність проявів сифілітичної інфекції поряд з її високою епідемічною небезпекою додає особливу актуальність вдосконаленню методів діагностики даного захворювання [2,8,17].

Мета роботи: провести короткий історичний огляд лабораторної діагностики сифілісу та запропонувати для упровадження в медичну практику широкий спектр сучасних серологічних методів з інтерпретацією їх результатів при різних формах сифілісу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження були проведені з використанням сучасних серологічних методів у пацієнтів з різними формами сифілісу за період з 2010 по 2014 р.р.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діагностика сифілісу базується на комплексі критеріїв, що включає: клінічні прояви захворювання, аналіз «епідемічного ланцюжка», обстеження статевих партнерів та лабораторні дослідження: виявлення збудника у біологічному матеріалі, виявлення антитіл до *T. pallidum* у крові та спинномозковій рідині.

Результати серологічних досліджень - один з найбільш надійних критеріїв діагностики сифілісу. Серологічні методи застосовуються для: скринінгового обстеження певних груп населення з метою профілактики сифілісу; для підтвердження діагнозу за наявності клінічних проявів інфекції; постановки діагнозу прихованого сифілісу; контролю за ефективністю виліковності пацієнта [5, 12, 15].

Поряд з відкриттям в 1906 року F. Schaudinni, E. Hoffman збудника сифілісу *T. pallidum*, A. Wassermann спільно з A. Neisserta використали принцип реакції зв'язування комплементу (РЗК, Complement Fixationtest, CFT) для діагностики сифілісу, застосувавши в якості антигену водний екстракт з печінки ураженого сифілітичною інфекцією мертвонародженого плоду. Відкриття A. Wassermann послужило відправною крапкою для подальшого швидкого розвитку і вдосконалення методів серологічної діагностики сифілісу [11].

Антигени з печінки мертвонароджених плодів в серодіагностиці сифілісу застосовувалися нетривалий час. Їх замінили неспецифічні ліпоїдні антигени, що були неочищеними спиртовими екстрактами з внутрішніх органів здорових тварин. У 1941 році M. Pangborn виділила з міокарду бика активний антигенний компонент-фосфоліпід, названий кардіоліпіном. Кардіоліпін в комплексі з лецитином і холестерином утворює активний кардіоліпіновий антиген, що дозволяє визначати в сироватці хворих на сифіліс протиліпідні антитіла - реагіни. За період 1955-1960 рр. кардіоліпіновий антиген був вдосконалений і став використовуватися в більшості країн світу замість ліпоїдних неспецифічних антигенів в реакції мікропреципітації (РМП) та в реакції зв'язування комплементу (РЗКк) в якісному та напівкількісному варіантах. На основі високоякісного кардіоліпінового антигену були розроблені стандартні нетрепонемні тести, які в даний час використовуються в усьому світі як відбіркові реакції на сифіліс: РМП та її зарубіжні аналоги - швидкий тест на реагіни плазми РПР (RPR-Rapid Plasma Reagintest) та ВДРЛ (VDRL-Venereal Diseases Research Laboratory test) [9,11].

Поряд з постановкою нетрепонемных тестів, які в певні періоди захворювання можуть бути псевдонегативними, а у деяких пацієнтів вони можуть давати псевдопозитивні результати за відсутності сифілісу, продовжувались дослідження, направлені на розробку підтверджуючих реакцій на сифіліс на основі антигенів, приготовлених з *T. pallidum*. У 1909 році Н.А. Шерешевський, першим отримав культуру трепонем та зробив спробу приготувати з них антиген для серодіагностики сифілісу. Для підтвердження або виключення наявності інфекції у 1949 році R. Nelson і M. Mayer запропонували реакцію іммобілізації блідих трепонем (РІБТ – TPI (Treponema pallidum immobilization test)), засновану на тому, що рух патогенних трепонем штаму Нікольса інгібує в присутності сироваткових специфічних антитіл та комплементу. Та тільки у 1953 році W. Gaetgens і E. Funer, зруйнувавши культуральні трепонеми ультразвуком, приготували ультраозвучений трепонемний антиген, що дозволило визначати антитрепонемні білкові антитіла в сироватці крові в реакції зв'язування комплементу (РЗКт) [11].

Реакція РМП разом з двома видами РЗК (з кардіоліпіновим і трепонемним ультраозвученним антигенами) були об'єднані в так званий комплекс серологічних (стандартних) реакцій КСР, який довгі роки був основним інструментом серологічної діагностики сифілісу в Україні [9].

За останні роки в країні сталися серйозні зміни в серологічній діагностиці сифілісу. Наказом МОЗ України за № 997 від 22.11.2013 р. затверджені Методичні рекомендації «Сучасні підходи до лабораторної діагностики сифілісу», які забезпечують використання їх при наданні лікувально-профілактичної допомоги населенню [10].

Всі серологічні реакції, залежно від використаного антигену, та їх цільового призначення розподіляються на дві групи: нетрепонемні - відбіркові (скринінгові) та трепонемні - підтверджуючі тести [11].

Нетрепонемні (неспецифічні) тести використовуються як відбіркові для масового скринінгу населення, оцінки ефективності терапії сифілісу, а також для підтвердження реінфекції. Це в основному реакції флокуляції (продукт реакцій випадає у вигляді пластівців). У даних тестах виявляються антитіла до ліпідів клітинної стінки блідої трепонеми (реагіни), які з'являються в крові приблизно через 1-2 тижні після формування первинного афекту. Перевагами нетрепонемних тестів є невеликий об'єм необхідної для аналізу крові (2-3 краплі сироватки або плазми), можливість постановки реакції в кількісному варіанті з визначенням титру антитіл, що дозволяє їх використовувати для оцінки ефективності терапії, технічна простота і швидкість отримання результату дослідження (експрес-діагностика) та низька собівартість. Обмеженням їх вживання є недостатня чутливість при первинному і пізніх формах сифілісу, а також можливість псевдопозитивних результатів. Згідно вищезазначеного Наказу МОЗ України, в медичних закладах можуть застосовуватися РМП з плазмою або інактивованою сироваткою в якісному та напівкількісному варіантах та її аналоги РПР, ВДРЛ, які не відрізняються ні за принципом постановки, ні за чутливістю та специфічністю. Рекомендовано поступове виведення з серологічної практики РЗКк і РЗКт як методів, що не мають переваг перед сучасними серологічними тестами [5, 10, 11].

Специфічні трепонемні реакції дозволяють визначати видоспецифічні антитіла до *T. pallidum*. У трепонемных тестах застосовуються антигени трепонемного походження - патогенна бліда трепонема, рекомбінантні антигени блідої трепонеми, отримані генноінженерним способом, або синтетичні пептиди, отримані шляхом біохімічного синтезу. Трепонемні тести використовуються при профілактичному обстеженні хворих соматичних, дерматовенерологічних стаціонарів; при отриманні позитивних та псевдопозитивних результатів нетрепонемних тестів; при епідеміологічній, анамнестичній та клінічній підозрі на сифіліс; для діагностики прихованих і пізніх форм сифілісу; обстеження осіб, що були в статевому та тісному побутовому контакті з хворим на сифіліс; для обстеження вагітних, в тому числі осіб, які направляються на штучне переривання вагітності; донорів; контролю ефективності лікування і встановлення пацієнтові ретроспективного діагнозу [9, 10, 13, 16].

Вищезазначеним Наказом МОЗ України при здійсненні лабораторної діагностики сифілісу рекомендовано використання наступних трепонемних тестів: імунохроматографічний метод (ІХГ); реакція пасивної гемаглютинації (РПГА) та імуноферментний аналіз (ІФА) з антигеном культуральних або патогенних блідих трепонем; реакція імунофлюоресценції (РІФ) та реакція іммобілізації блідих трепонем (РІТ) з патогенною блідою трепонемою штаму Нікольса в якості антигена; метод імуноблотингу (ІБТ) з використанням комбінації рекомбінантних антигенів у вигляді дискретних ліній на нейлонових стрипах та метод імунохемолюмінісценції (ІХЛ). Оскільки ІХГ, РПГА, ІФА є більш високочутливими, специфічними, відтворюваними і менш трудомісткими реакціями, стало можливим замінити РЗКт на вищезазначені методи в якості відбіркових та підтверджуючих у поєднанні з РМП та її аналогами [10].

Наряду з визначенням сумарного рівня специфічних антитрепонемних антитіл, проводиться діагностика визначення імуноглобулінів різних класів в одній і тій же пробі сироватки методами ІФА-Ig M, ІФА–Ig G; РІФ-абс Ig M; ІБТ-Ig M, ІБТ-Ig G. Використання моноклональних реагентів підвищує специфічність визначення антитрепонемних антитіл і дозволяє вирішити ряд актуальних завдань:

- здійснювати ранню діагностику сифілісу (у інкубаційному періоді) при наявності Ig M;
- оцінювати результати терапії раннього сифілісу при зникненні специфічних Ig M;
- оцінювати тривалість захворювання у пацієнтів з прихованими формами і формами сифілісу з малою кількістю симптомів;
- визначати активність інфекційного процесу і тактику ведення пацієнтів з серологічною резистентністю;

- здійснювати диференційну діагностику реінфекції і рецидиву сифілісу;

- здійснювати серодіагностику уродженого сифілісу, оскільки відомо, що молекули Ig M через плаценту не проходять, вони можуть проникати в організм дитини лише при порушенні бар'єрної функції плаценти або активно вироблятися в організмі плоду при уродженому сифілісі, у зв'язку з чим їх виявлення у дитини є свідоцтвом його внутрішньоутробного інфікування [6, 14, 18].

Після перенесеного сифілісу антитрепонемні антитіла залишаються позитивними тривалий час, тому ІХГ, РПГА, ІФА, РІФ, ІБТ не можуть бути використані для контролю ефективності лікування. Негативація цих реакцій спостерігається украй рідко, лише в тих випадках, коли лікування пацієнта було розпочато на стадії первинного сифілісу.

Критерієм ефективності лікування раннього сифілісу в даний час є зниження мінімум на два розведення (чотирикратних) титрів антитіл, що визначаються в нетрепонемних серологічних реакціях (РМП, РПР, ВДРЛ) протягом року після закінчення терапії. Стійке збереження позитивних результатів РМП та її аналогів без тенденції до зниження титрів антитіл протягом 12 місяців після закінчення специфічної терапії з приводу ранніх форм сифілісу є підставою для діагностики серологічної резистентності. Питання про розвиток серологічної резистентності після перенесеного пізнього сифілісу взагалі не ставиться: позитивні серологічні реакції в низькому титрі можуть реєструватися у таких пацієнтів протягом тривалого часу [18, 20].

Протягом останніх років була сформульована і обґрунтована концепція визначення активності інфекційного процесу за наявності специфічних антитрепонемних антитіл, зокрема Ig M. Загальноприйнято, що зниження рівня, а потім зникнення антитрепонемних Ig M після лікування є показником його адекватності. В більшості випадків після лікування раннього набутого сифілісу специфічні Ig M зникають протягом 3-12 місяців, а після лікування пізнього сифілісу - на протязі 12-24 місяців [3, 7, 19].

На відміну від Ig M після повноцінної антибіотикотерапії антитрепонемні Ig G зберігаються в сироватці хворих протягом десятиліть, що не є свідоцтвом неефективності лікування. Проте визначення рівня специфічних Ig G також може допомогти при оцінці результативності проведеної терапії, оскільки їх титр після адекватного лікування закономірно знижується. Швидкість зниження рівня Ig G пропорційна тривалості існування клінічних симптомів: чим коротше тривалість захворювання, тим вище рівень транзиторних Ig G [1, 4].

Таким чином, показниками успішності терапії сифілісу можна вважати: зниження мінімум в чотири рази титрів антитіл РМП протягом року після проведеного лікування; зникнення специфічних Ig M- антитіл; поступове зменшення кількості Ig G- антитіл.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, показниками неефективності проведеної специфічної терапії є: збереження або рецидив клінічних проявів сифілісу; стійке підвищення в 4 рази і більш в порівнянні з початковими значеннями титру неспецифічних серологічних реакцій; стійке збереження високих титрів неспецифічних серологічних реакцій (наприклад, титру РМП 1:8) протягом року після закінчення лікування [1, 4].

В цілому слід вважати, що повноцінне лікування захворювання повинне призводити до зникнення антитрепонемних Ig M. Повторна поява в сироватці значної кількості антитрепонемних Ig M свідчить про реінфекцію і дозволяє відрізнити її від рецидиву захворювання, який розвивається після неефективного лікування. Використання нетрепонемних та трепонемных серологічних реакцій для діагностики сифілісу (РМП та її аналоги, РПГА, ІФА, ІФА-Ig M, ІФА-Ig G, РІФ, РІФ-абс. Ig M, ІБТ-Ig M, ІБТ-Ig G) призводить до того, що у обстежуваних пацієнтів спостерігаються різні поєднання позитивних і негативних результатів тестів, які необхідно інтерпретувати в комплексі з клінічними проявами захворювання та даними анамнезу (табл. 1).

Таблиця 1

Інтерпретація результатів сукупності серологічнихреакцій на сифіліс

№№ п/п	Клінічні прояви сифілісу	Преведене повноцінне лікування	МРП, РПР (RPR)	РПГА	ІФА Σ	ІФА IgM	ІФА IgG	ІХГ	РІФ	ІБТ IgM	ІБТ IgG	Інтерпретація результатів та тактика ведення пацієнта
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*	*13*
1	Відповідає первинному періоду	Ні	-	+	+	+	-	+/ або —	+	+	-	Первинний сифіліс (серонегативний). Призначати лікування.
2	Ні	Ні	-	+	+	+	-	+/ або —	+/ або —	+	-	Інкубаційнй період сифіліса або псевдопозитивна реакція на IgM. Призначати повторне обстеження через 3-6 тижнів для дослідження динамики антитрепонемних антитіл. Обстеження статевого партнера.
3	Так	Ні	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Сифіліс (стадія до відповідності з клінічною картиною). Призначити лікування.
4	Ні	Ні	+	+	+	+/ або —	+	+	+	+/ або —	+	Прихований сифіліс. Призначити лікування з урахуванням тривалості захворювання. Тривалість сифілісу оцінюється за даними анамнезу, наявності IgM-антитіл та титрів неспецифічних антитіл.
5	Ні	Так	+	+	+	+ або —	+	+	+	+ або —	+	Стан після проведеного лікування. Якщо з моменту лікування пройшло менш ніж 12 місяців, лікування не призначати, продовжувати клініко-серологічний контроль. Якщо з моменту лікування пройшло більше 12 місяців, а титр РМП

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*	*13*
												знизився менш ніж в 4 рази або залишився без змін має місце серологічна резистентність. З урахуванням наявності IgM призначити додаткове лікування. Якщо з моменту лікування пройшло більше 12 місяців, при цьому титр РМП знизився в 4 і більше разів, стан розцінюється як повільна негативація неспецифічних серологічних реакцій. Лікування не призначають, продовжують клініко-серологічне спостереження ще на 6 місяців.
6	Ні	Так	-	+	+	+	-	+/	+	+	-	Стан після проведеного лікування. Пацієнт подальшому лікуванню та спостереженню не підлягає
7	Так	Ні	-	+	+	-	+	+		-	+	Латентний сифіліс, можливо, пізній або стан після перенесеної в минулому інфекції. Консультації невролога, терапевта, офтальмолога, для виключення специфічної патології. Дослідити ліквор (білки, цитоз, серологічні методи). Рішення про наявність інфекції прийняти на основі сукупності отриманих клініко-серологічних та анамнестичних даних.
8	Ні	Ні	-	+	+	+	+	+	+	+	+	Латентний сифіліс. Призначити лікування
9	Ні	Так	-	+	+	+	+	+	+	+	+	Реінфекція або хибно - позитивна реакція. Призначити повторне

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*	*13*
												обстеження через 3-6 тижнів для нагляду за динамікою антитрепонемних антитіл. Обстеження статевого партнера.
10	Так	Так	+/або -	+	+	+/ або —	+	+	+	+/ або —	+	Сифіліс, реінфекція (стадія у відповідності з клінічною картиною) або клінічний рецидив. Призначити лікування
11	Ні	Так	-	+/ або —	+	-	+	+	+	-	+	Стан після проведеного лікуванняя. Пацієнт подальшому лікуванню та спостереженню не підлягає.
12	Ні	Ні	-	+/ або —	+	-	+	+/ або —	+/ або —	-	+	Стан після перенесеного в минулому сифілісу або хибно позитивна трепонемна реакція. Підтвердження специфічності антитрепонемних IgG.
13	Ні	Ні	+ (тільки якісна або якісна та напівкіль-кісна)	-	-	-	-	-	-	-	-	Біологічна хибно позитивна реакція. Пацієнт подальшому лікуванню та спостереженню не підлягає.
14	Ні	Ні	+ (тільки якісна або якісна та напівкіль-кісна)	-	+	+	-	-	-	+	-	Хибнопозитивна реакція на IgM або інкубаційний період сифілісу. Пртзначити повторное обстеження через 3-6 тижнів для дослідження динамики анти-трепонемних антитіл, обстежити статевого партнера.

В представлених серологічних дослідженнях були використані тест-системи, які пройшли реєстрацію та сертифікацію в МОЗ України та можуть застосовуватися в лікувально-діагностичних закладах: ПАТ «Фармстандарт-Біолік», Україна; ТОВ ”Фармаско”, Україна; Науково-виробнича компанія «Діапроф-Мед», Україна; “IPC “Ramintek” Ltd, Україна; Науково-виробнича компанія «Диагностические системы», Росія; «Евроімун», Німеччина.

ВИСНОВКИ

З огляду на Наказ МОЗ України за № 997 від 22.11.2013р. «Сучасні підходи до лабораторної діагностики сифілісу» запропонований широкий спектр використання та інтерпретації результатів різних серологічних методів. Впровадження нових високоякісних діагностичних тест-систем в лабораторну практику розширить можливості серодіагностики, забезпечить більш ефективне виявлення сифілісу на усіх його стадіях, дозволить гнучко поєднувати сучасні серологічні методи для отримання максимально вірогідних результатів.

ЛІТЕРАТУРА

1. 1. Амозов М.Л. К оценке результатов ИФА и РПГА у лиц, получавших ранее превентивное лечение сифилиса / М.Л. Амозов, А.И. Дьяченко, В.Д. Коротков, Г.А. Кузнецова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – №3. – С.46-48.

2. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними, 2006-2015 гг. (ВОЗ). // Вестн. дерматол. венерол. – 2008. – № 5. – С. 97-122.

3. Дударева Л. А. Клиническая оценка современных методов диагностики у больных с ранними формами сифилиса (клинико-лабораторное обследование): Автореф. дис. канд. мед.наук / Л. А Дударева. — М., 2007.

4. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и угоренитальными инфекциями // Експертный совет Российского общества дерматовенерологов и косметологов. – М.: Изд-во Деловой экспресс, 2012. – 112 с.

5. Лабораторная диагностика сифилиса: методические рекомендации. / Е.В. Соколовский, А.М. Савичева, Т.С. Смирнова и др. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.– 72с.

6. Лабораторная служба. Нормативные документы – лабораторная диагностика ИППП. Сифилис – методические указания,

REFERENCES

1. Amozov M.L. K otsenke rezultatov IFA i RPGA u lits, poluchavshih ranee preventivnoe lechenie sifilisa / M.L. Amozov, A.I. Dyachenko, V.D. Korotkov, G.A. Kuznetsova // Rossiyskiy zhurnal khognich I venericheskich bolezneiy. – 2008. – №3. – S.46-48.

2. Global’naya strategiya profilaktiki infektsiy, peredavaemyih polovyim putem, i borbyi s nimi, 2006-2015 gg. (VOZ). //Vestn. Dermatologii i venerologii. – 2008. – № 5. – S.97-122.

3. Dudareva L.A. Klinichskaya otsenka sovremennyich metodov diagnostiki u bolnyich s rannimi formami sifilisa (kliniko-laboratornoe obsledovanie): Avtoref. Dis.kand.med.nauk. – M., 2007.

4. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol’nyich infektsiyami peredavaemyimi polovyim putem i urogenital’nyimi infektsiyami // Ekspertniy sovet Rossiyskogo obschestva dermatovenerologov i kosmetologov/- M:: Izd-vo Delovoy ekspress, 2012. – 112 s.

5. Sokolovskiy E.V. Laboratornaya diagnostika sifiisa: metodicheskie rekomendatsii. / Sokolovskiy E.V., Savicheva A.M., Smirnova T.S. [i dr.]. - SPb.: Izd-vo N-L, 2009.– 72s.

6. Laboratornaya sluzhba. Normativnyie dokumentyi – laboratornaya diagnostika IPPP. Sifilis – metodicheskie ukazaniya, rekomendatsii, standartyi provedeniya laboratornyich issle-

рекомендации, стандарты проведения лабораторных исследований. Сборник документов. – М.: Изд-во МО и МОО РАМЛД, 2010. – 272с.

7. Лабораторная диагностика сифилиса: вчера, сегодня, завтра. / Н.В.Фриго, С.В. Ротанов, Т.В. Манукьян и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 4. – С.16–23.

8. Мавров И.И. Половые болезни: руководство для врачей, интернов и студентов. – 5-е изд., перераб. и доп. – Х.: Факт, 2005. – 760 с.

9. Наказ МОЗ України № 204 від 29.12.1992р «Про організацію лабораторної діагностики сифілісу в Україні» (із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ №21 від 3.01.97 р).

10. Наказ МОЗ України № 997 від 2211.2013 р. «Про затвердження Методичних рекомендацій «Сучасні підходи до лабораторної діагностики сифілісу».

11. Овчинников Н.Н. Лабораторная диагностика заболеваний, передающихся половым путем. / Н.Н. Овчинников, В.Н. Беднова, В.В. Делекторский. – М., Медицина, 1987 – 304 с.

12. Протоколи лабораторної діагностики сифілісу в країнах східної Європи / Г.І. Мавров, Г.М. Бондаренко, Н.В. Счисльонок та ін.. // Дерматологія та венерологія. – 2008. – №1(39). – С. 90-116.

13. Радионов В.Г. Практические аспекты серодиагностики сифилиса в Украине на современном этапе / В.Г. Радионов, А.В Шатилов, Д.В. Радионов, Н.А Кузнецова. // Сборник тезисов международной конференции «Современные технологии омоложения. Диагностика, профилактика и коррекция осложнений». – Одесса, 24-25 мая, 2012. – С. 36-40.

14. Радионов В.Г. Современные проблемы лабораторной діагностики сифилиса / В.Г. Радионов, А.В. Шатилов, Н.А. Кузнецова // Матеріали науково-практичної конференції «Кроки до розробки стандартів діагностики та лікування захворювань шкіри та ІПСШ». – Київ, 2012. – С. 122-125.

dovaniy. Sbornik dokumentov.- M.: Izd-vo MO i MOO RAMLD, 2010. – 272 s.

7. Frigo N.V. Laboratornaya diagnostika sifilisa: vchera, segodnya, zavtra. / N.V. Frigo, S.V. Rotanov, T.V. Manuk'yan [i dr.]. // Vestn. Dermatologii i venerologii. – 2012. – №4. – S.16–23.

8. Mavrov I.I. Polovyie bolezni: rukovodstvo dlya vrachey, internov i studentov. - 5-e izd., pererab. i dop. – Kh.: Fakt, 2005. – 760 s.

9. Nakaz MOZ Ukrayinyi № 204 vid 29.12.1992r "Pro organizatsiju laboratornoyi diagnostyikyi syifilisu v Ukrayini (iz zminamyi, vnesenyimyi zgidno z Nakazom MOZ №21 від 3.01.97r).

10. Nakaz MOZ Ukrayinyi №997 vid 22.11.2013r. "Pro zatverdgennya Metodyichnyich rekomendatsij "Suchasni pidchodyi do laboratornoyi diagnostyikyi syifilisu".

11. Ovchinnikov N.N. Laboratornaya diagnostika zabolevaniy, peredayuschichsya polovyim putem. / N.N.Ovchinnikov, V.N. Bednova, V.V. Delektorskiy – M.: Meditsina, 1987. – 304 s.

12. Mavrov G.I. Protokolyi laboratornoyi diagnostiki sifilisu v krayinach schidnoyi Evropyi / G.I. Mavrov, G.M. Bondarenko, N.V. Schislyionok [i dr.]. // Dermatologiya ta venerologiya. – 2008. – №1(39). – S.90-116.

13. Radionov V.G. Prakticheskie aspektyi serodiagnostiki sifilisa v Ukraine na sovremennom etape / V.G. Radionov, A.V.Schatilov, D.V. Radionov, N.A. Kuznetsova // Sbornik tezisov mezhdunarodnoy konferentsii "Sovremennyie technologii omolozheniya. Diagnostika, profilaktika i korrektsiya oslozhneniy". – Odessa, 24-25 maya, 2012. – S.36-40.

14. Radionov V.G. Sovremennyie problemyi laboratornoy diagnostiki sifilisa / V.G. Radionov, A.V.Schatilov, N.A.Kuznetsova // Materialyi naukovo-praktyichnoi konferentsii "Krokyi do rozrobkyi standartiv diagnostiki ta likuvannya zachvoryuvan' shkiryi ta IPSSh". – Kyiiv, 2012. – S.122-125.

15. Sokolovskiy E.V. Rukovodstvo po laboratornoy diagnostike sifiisa v stranach Vostochnoy Evropyi / E.V. Sokolovskiy, N.V. Frigo, S.V. Rotanov [i dr.]. // Vestn. Dermatologii i venerologii. – 2008. – № 5. – S.87-96.

15. Руководство по лабораторной диагностике сифилиса в странах Восточной Европы / Е.В. Соколовский, Н.В. Фриго, С.В. Ротанов и др. // Вестн. дерматол, и венерол. – 2008. – № 5. – С. 87-96.

16. Шувалова Т.М. Мероприятия по упорядочению и совершенствованию диагностики нейросифилиса в Московской области (сообщение 3). / Т.М. Шувалова, Л.Б. Важбин, О.К. Лосева, О.В. Залевская // Клин дерматол. венерол. – 2010. – №1. – С. 55-56.

17. Center for disease control prevention, Sexually transmitted diseases treatment guidelines. – CDC. MMWR. – 2010. – 59(RR12) –P. 1-110.

18. Frigo N. Laboratory diagnosis of Treponema pallidum infection in the Russian Federation / N. Frigo, S. Rotanov, M. Domeika // 23-rd lUSTI-Europe Conference on Sexually Transmitted Infections: abstract book, 19-21 October 2006. — Dubrovnik, 2007. — P. 71.

19. Molecular Typing of Treponema pallidum: A Systematic Review and Meta-Analysis. / R.R. Peng, A.L. Wang, J. Li et al. // PLoSNegl Trap Dis –2011 – Nov; 5(11). – e1273; Epub 2011 Nov 8.

20. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. / C.M. Marra, C.L.Maxwell, L.C. Tantalo et al. // Clin Infect Dis – 2008. – 47:7. – P. 893-899.

16. Schuvalova T.M. Meropriyatiya po uporyadocheniyu i sovershenstvovaniyu diagnostiki neyrosifiisa v Moskovskoy oblasti (soobschenie 3). / T.M. Schuvalova, L.B.Vazhbin, O.K. Loseva, O.V. Zalevskaya // Klinicheskaya dermatol. i venerol. – 2010. – №1. – S.55-56.

17. Center for disease control prevention, Sexually transmitted diseases treatment guidelines. – CDC. MMWR, 2010, – 59(RR12). – P. 1-110.

18. Frigo N. Laboratory diagnosis of Treponema pallidum infection in the Russian Federation / N. Frigo, S. Rotanov, M. Domeika // 23-rd USTI-Europe Conference on Sexually Transmitted Infections: abstract book, 19—21 October 2006. — Dubrovnik, 2007. — P. 71.

19. Peng R.R. Molecular Typing of Treponema pallidum: A Systematic Review and Meta-Analysis. / R.R. Peng, A.L. Wang, J. Li [et al.] // PLoSNegl Trap Dis.– 2011. – Nov; 5(11): – e1273; Epub 2011 Nov 8.

20. Marra C.M. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. / C.M. Marra, C.L. Maxwell, L.C. Tantalo [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2008.-vol.47, №7. – P.893 - 899.

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИФИЛИСА В УКРАИНЕ

Кутовая В.В.[1], Дунаева Г.А.[2], Белоконь О.Н.[1], Щербакова Ю.В.[1]

[1]ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

[2]Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. *Изложен краткий исторический обзор достижения лабораторной диагностики сифилиса. Предложен для внедрения в медицинскую практику широкий спектр современных серологических методов с интерпретацией их результатов при постановке диагноза, лечения и наблюдения за пациентами, что актуально в условиях высокой заболеваемости поздними и скрытыми формами сифилиса.*

Ключевые слова: *сифилис, Treponema pallidum, методы серологической диагностики: РМП, РЗК, ИХГ, РПГА, ИФА, РИФ, ИБТ, иммуноглобулины, разные формы сифилиса.*

ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS OF USING OF LABORATORY DIAGNOSTICS METHODS OF THE SYPHILIS IN UKRAINE

Kutovaja V.V.[1], Dunaeva G.A.[2], Belokon O.N.[1], Shcherbakova I.V.[1]

[1]SE «The Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

[2]Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract. *The short historical review of achievement of laboratory diagnostics of a syphilis is stated. The extensive spectrum of modern serological methods with interpreting of their results at statement of the diagnosis, treatment and observation over patients is actual in the conditions of a high case rate of the late and latent forms of a syphilis is offered for introduction in medical practice.*

Key words: *syphilis, Treponema pallidum, methods of serological diagnostics of syphilis: RMP, RCB, ICR, RPGA, IEA, RIF, IBT, immunoglobulins, different forms of syphilis.*

Об авторах:

Кутовая Валентина Васильевна – кандидат мед. наук, зав. лабораторией серологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Дунаева Галина Алексеевна – кандидат мед. наук, доцент кафедри дерматовенерологии и ВИЧ/ СПИДа Харьковской медицинской академии последипломного образования

Белоконь Ольга Николаевна – младший научн. сотрудник лаборатории серологии ГУ «Інститут дератологии и венерологи НАМН Украины»

Щербакова Юлия Валерьевна – кандидат мед. наук, научный сотрудник отдела изучения влияния эпидемии ВИЧ на проблему инфекций, передающихся половым путем, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

УДК 616.594.14-03

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

И.М. Сербина

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. *Проведена оценка степени тяжести больных гнездной алопеции с использованием международной стандартизованной системы SBN, которая позволяет объективизировать оценку потери волос на скальпе, других участках кожи, а также поражения ногтевых пластинок. При этом использован показатель тяжести алопеции SALT (Severity of Alopecia Tool), выражающий официальный математический подход к определению площади облысения. Изучены особенности клинического течения гнездной алопеции и показано, что для оценки тяжести заболевания принципиальны не только количество и размер очагов на скальпе, но и общий характер потери волос на коже, наличие дистрофически измененных ногтевых пластинок. Унифицированная и объективная шкала позволяет повысить точность клинических оценок, определить терапевтическую тактику и прогнозировать течение ГА.*

Ключевые слова: *гнездная алопеция, клиническая характеристика, степень тяжести, оценочная шкала.*

ВВЕДЕНИЕ

Гнездная алопеция (ГА) в настоящее время рассматривается как тканеспецифическое аутоиммунное заболевание, опосредованное аутоактивированными Т-лимфоцитами в условиях нарушения иммунной толерантности волосяными фолликулами в стадии анагена. Условиями манифестации, клинического разнообразия ГА является сложное сочетание внешнесредовых и генетических факторов [2,7,11].

Течение болезни носит непредсказуемый характер, может затрагивать волосистую часть головы и/или волосы на других участках, проявляться, как обособленные очаги облысения или масштабная стремительная полная потеря волос. Восстановление волос может произойти спонтанно через несколько месяцев или лет после начала заболевания, либо облысение сохраняется постоянно, несмотря на терапевтические вмешательства [4,8]. У 60% больных ГА первый эпизод облысения возникает до 20-летнего возраста, а пик заболеваемости приходится в период от 20 до 40 лет. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости, особенно у лиц молодого возраста, высокая частота тяжелых форм, сочетающихся с различными психоэмоциональными нарушениями (астеническая симптоматика, расстройства сна и аппетита, депрессия и др.) со значительным снижением качества жизни больных. В связи с чем, разработка эффективных методов лечения ГА продолжает оставаться предметом активных исследований многих ученых [2,7].

Известно, что одним из основных критериев выбора тактики терапии больного ГА является степень тяжести дерматоза [1,8]. Сегодня дерматологи всего мира используют большое количество различных индексов и шкал для характеристики тяжести состояния дерматологических больных. Это позволяет повысить точность клинических оценок и проанализировать эффективность терапии. Использование объективной и унифициро-

ванной шкалы оценки степени тяжести при ГА является актуальным [6,9].

Большинство врачей в нашей стране для оценки степени тяжести потери волос при ГА используют классификацию И.В. Шуцкого [5], в которой выделяют 4 степени тяжести: I степень – единичные очаги поражения диаметром 3–5 см; II степень – очаги поражения диаметром 5–10 см; III степень – субтотальная алопеция; IV степень – тотальная алопеция (ТА) и универсальная алопеция (УА).

Анализ клинической картины ГА на современном этапе показывает, что поражение волосистой части головы часто сочетается с потерей волос на других участках кожного покрова и отмечается не только при УА, когда это считается закономерным [7,12]. Дистрофии ногтевых пластин – частый симптом, наличие которого расценивается как прогностически неблагоприятный признак течения ГА [9]. Существующая классификация не учитывает данные факторы.

Международная группа экспертов в области исследований волос, действующая по поручению Национального фонда помощи больным ГА, разработала специальную стандартизованную систему SBN, которая позволяет объективизировать оценку потери волос на скальпе - S (Scalp), теле – B (Body), поражения ногтевых пластинок – N (Nail), а также осуществлять контроль эффективности лечения [3,6].

Степень потери волос на волосистой части головы (S_0–S_5):

- S_0 – отсутствие потери волос;
- S_1 – потеря <25% волос;
- S_2 – потеря от 25 до 49% волос;
- S_3 – потеря от 50 до 74% волос;
- S_4 – потеря 75–99 % волос с уточнением:
  - S_{4a} – потеря от 75 до 95% волос;
  - S_{4b} – потеря 96–99% волос;
- S_5 – потеря 100% волос на голове.

Степень потери волос на других участках тела (B_0-B_2):

- B_0 – волосы сохранены;
- B_1 – частичное выпадение волос;
- B_2 – 100% выпадение волос.

Степень изменения ногтевых пластинок (N_0-N_{1a}):

- N_0 – без поражений;
- N_1 – частичное поражение;
- N_{1a} – дистрофия 20 ногтей.

E. Olsn и J. Canfield ввели показатель тяжести алопеции SALT (Severity of Alopecia Tool), выражающий официальный математический подход к определению облысения и возобновления роста волос [3,6,8]. В качестве визуального вспомогательного средства оценки степени потери волос на скальпе используется рис. 1.

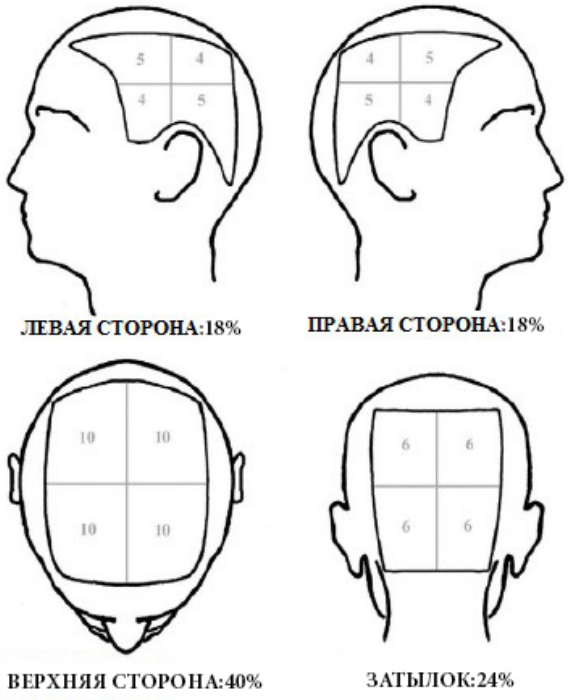


Рисунок 1. Схематичные изображения скальпа и площадь его поверхности, % (E. Olsen).

Вся поверхность скальпа принимается за 100% и условно делится на 4 квадранта, которые соответствуют левой, правой, задней и верхней сторонам волосистой части головы. Площадь левой и правой стороны – по 18%; площадь верхней стороны (париетальная и макушечная области) – 40%; задняя сторона (область затылка) – 24%. Каждый квадрант также поделен на 4 части, цифры в которых обозначают, сколько % составляет потеря волос на том или ином

участке. Степень выпадения волос у пациента с ГА оценивается визуально по всем 4 сторонам скальпа в соответствующей зоне квадранта, полученные результаты суммируют, т.е. вычисляют общий % потери волос скальпа. Эти данные позволяют более точно определить степень потери волос на голове в соответствии со стандартами S_0–S_5 шкалы оценки тяжести ГА.

Используя шкалу системы SBN клинический вариант пациента ГА с многоочаговой формой и площадью поражения волосистой части головы 65%, выпадением ресниц, но без облысения других участков тела и без повреждений ногтей представлен в виде $S_3B_1N_0$.

Целью нашего исследования стало изучение особенностей клиники и определение степени тяжести больных ГА, используя стандартизованную систему оценки SBN.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 60 пациентов с ГА. По половому признаку представленные больные были распределены следующим образом: 22 мужчины (36,6%) и 38 (63,3%) женщин. Средний возраст больных составил 30,4 года в диапазоне 18-49 лет. Из представленных данных видно, что все пациенты находились в активном трудоспособном возрасте, превалировали женщины.

Диагноз устанавливали на основании клинической картины и данных инструментально-диагностического обследования. Методы клинико-лабораторной диагностики соответствовали единому плану, который предусматривал общий осмотр больного, общепринятые лабораторные анализы (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), по показаниям – исследование щитовидной железы, консультация смежных специалистов, дерматотрихоскопия, биопсия кожи скальпа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дебют ГА варьировал в широких возрастных пределах – от 5 до 45 лет. Средний возраст начала патологического процесса - 19,2±5,4 года. У 29,4% пациентов с площадью поражения волос на скальпе более 25%, а также выпадением волос на других участках тела и изменениями ногтевых пластинок начало ГА зафиксировано до 10 лет. Анализ дебюта заболевания у больных с площадью поражения волос на скальпе менее 25% показал, что только у 3,2% пациентов данной группы ГА начиналась в том же возрастном периоде.

Продолжительность заболевания составила в среднем 10,2 месяцев с диапазоном от 2 недель до 6 лет. При этом число рецидивов отмечалось от 1 до 8. Более 2 рецидивов встречалось у 64,5% пациентов с площадью поражения волос на скальпе более 25% и только в 12,4% случаев при очаговой форме ГА.

При наружном осмотре у больных с ГА определяли характер выпадения волос. Диагностировали следующие клинические формы: очаговую (18 пациентов), лентовидную (офиазис, инверсный офиазис) (12 пациентов), многоочаговую (17 пациентов), тотальную и универсальную (13 пациентов).

Очаговая форма была представлена нуммулярными очагами в области волосистой части головы или бороды у мужчин. Лентовидная форма (офиазис) характеризовалась появлением очагов облысения в области затылка, которые, сливаясь, в виде ленты распространяются в сторону ушных раковин, достигая висков. Инверсный офиазис (sisapho) - вид выпадения волос в направлении, обратном офиазису (лобно-височно-теменной области) встречался у 2 пациентов. Многоочаговая форма характеризовалась обширными зонами поражения, появившимися в результате слияния более мелких очагов. Для ТА характерно было полное отсутствие волос на скальпе. При УА отсут-

ствовали уже и щетинистые волосы (брови и ресницы), а также отмечалась частичная или полная утрата пушковых волос на теле.

Согласно шкалы SBN состояния потери волос S_1 клинически соответствовало очаговой алопеции, S_2–S_4 – офиазисной, многоочаговой алопециям, S_5 – ТА и УА.

Проводили полный осмотр волосяного покрова на лице, туловище, конечностях, области половых органов и аксиллярных зонах при всех формах ГА. Отмечена частичная или полная потеря волос на этих участках у 38% больных с S_2–S_3 и у 67% с S_4–S_5 клиническими формами. При осмотре больного с ГА оценивали состояние ногтевых пластин. Выявили различные изменения по типу точечных вдавлений, продольной исчерченности, онихорексиса, лейконихии и трахионихии у 19% пациентов с S_2–S_3 и у 48% с S_4–S_5. Сочетание разной степени выпадения волос на теле и дистрофии ногтевых пластинок у обследуемых больных ГА отмечено в 26% случаев.

Распределение больных ГА в соответствии со шкалой SBN в нашем исследовании показано в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных гнездной алопеции

Клиническая форма ГА (SBN)	Кол-во пациентов
$S_1B_0N_0$	18
$S_2B_0N_0$	6
$S_2B_0N_1$	1
$S_2B_1N_0$	2
$S_2B_2N_0$	1
$S_2B_1N_1$	1
$S_3B_0N_0$	6
$S_3B_1N_0$	2
$S_3B_1N_1$	2
$S_{4a}B_0N_0$	1
$S_{4a}B_0N_1$	3
$S_{4в}B_1N_0$	2
$S_{4в}B_1N_1$	2
$S_5B_0N_0$	3
$S_5B_1N_0$	1
$S_5B_1N_1$	2
$S_5B_2N_0$	4
$S_5B_2N_1$	2
$S_5B_1N_{1a}$	1
Всего	60

Анализ полученных результатов показал, что у больных с потерей волос менее 25% (S_1) не наблюдалось никаких дополнительных клинических симптомов. При этом у 2 (3,3%) пациентов с потерей волос от 25-49% (S_2) выявили частичное выпаде-

ние волос на теле и у 1 (1,7%) - изменение ногтевых пластинок, одновременно оба признака - у 2 (3,3%). Отмечено полное выпадение волос на теле у 1 (1,7%) больного с офиазисной формой заболевания. Потеря волос на голове от 50 до 74% (S_3) сопровождалась облысением на других участках – у 2 (3,3%) и сочетанием с поражением волос на теле и ониходистофией – у 3 (5%) обследованных. При потере волос на голове от 75 до 99% (S_4) частичное выпадение волос на теле выявлено у 2 пациентов (3,3%), изменение ногтевых пластинок – у 3 (5%), при этом у 2 (3,3%) больных с $S_{4в}$ отмечалось сочетание этих признаков. У пациентов с ТА и УА волосы на других участках отсутствовали полностью у 4 (6,6%), а сочетание данного признака с изменением ногтевых пластинок наблюдались у 2 (3,3%) пациентов. У одного больного с S_5 отмечалось поражение всех ногтей по типу трахионихии.

Таким образом, потеря волос на теле и поражение ногтевых пластинок диагностировались при потере более 25% волос на скальпе, частота их проявлений увеличивалась по мере расширения площади поражения волосистой части головы. При этом ранний дебют заболевания и высокая частота рецидивов также чаще отмечались у пациентов S_2–S_5, что расценивается, как неблагоприятные прогностические критерии.

Поскольку очаги алопеции на других участках, кроме волосистой части головы, а также дистрофичные изменения ногтевых пластинок свидетельствуют о распространённости и утяжелении патологического процесса, клинический вариант $S_1B_0N_0$ рассматривается как легкая форма, $S_2B_{0-2}N_{0-1}$ – $S_3B_{0-2}N_{0-1}$ характеризует среднюю степень тяжести, а $S_4B_{0-2}N_{0-1a}$–$S_5B_{0-2}N_{0-1a}$ – тяжёлую степень ГА. Клиническую гетерогенность ГА важно учитывать при определении тактики терапии [7,9]. Системные методы лечения могут быть применены уже при потере волос на голове 25-75% в случае выпадения волос на других участках кожного покрова и/или дистрофии ногтей. Перспективным является разработка бальной системы определения степени тяжести, сочетающую количественную оценку степени выраженности клинических проявлений и площади поражения волосистой части головы.

ВЫВОДЫ

Для оценки степени тяжести ГА принципиальны не только количество и размер очагов на скальпе, но и общий характер потери волос на коже, возможное сочетание потери волос и дистрофических изменений ногтевых пластинок, что расценивается как предвестники тяжёлого течения заболевания. Классификация степени тяжести ГА по системе SBN позволяет оценивать и описывать клинический вариант в соответствии со стандартизированной шкалой, определять терапевтическую тактику ведения пациентов с различными проявлениями, а также прогнозировать течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова О.Б. Лікування хворих на гніздову алопецію залежно від стадії та ступеня тяжкості захворювання / О.Б. Борисова // Дерматол. та венерол. – 2009. – № 3. – С.10–14.

2. Верхогляд И.В. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении очаговой алопеции / И.В. Верхогляд,

REFERENCES

1. Borysova O.B. Likuvannia khvorykh na hnizdovu alopetsiiu zalezhno vid stadii ta stupenia tiazhkosti zakhvoriuvannia // Dermatol. ta venerol. – 2009. – N 3. – S.10-14.

2. Verhoglyad I.V,. Olisova O.Yu., Gastroverhova I.P. Sovremennyie predstavleniya ob etiologii, patogeneze i lechenii ochagovoy alopetsii / I.V. Verhoglyad, // Rossiyskiy zhurnal

О.Ю. Олисова, И.П. Гастроверхова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 1. – С. 48–51.

3. Гаджигороева А.Г. Клиническая трихология / А.Г. Гаджигороева. – М. : Практическая медицина, 2014. – 184 с.

4. Исследование местных иммунных механизмов воспаления при гнездной алопеции с учётом активности заболевания / Н.Н. Потекаев, Е.А. Коган, А.Г. Гаджигороева и др. // Клин. дерматология и венерология. – 2010. – № 5. – С. 103–108.

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

6. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II / E. Olsen, M. Hordinsky, V. Price et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 51. – P. 440-447.

7. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis / A. Alkhalifah, A. Alsantali, E. Wang et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. – Vol. 62. – P. 177-188.

8. Al-Salam F.A. Alopecia areata: Updates / Al-Salam F.A., A.A. Azim, H. Darwish // The Gulf Journal of Dermatology and Venereology. – 2013. – Vol. 20, No. 2. – P. 1-16.

9. Finner A.M. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases / A.M. Finner // Dermatol. Ther. – 2011. – Vol. 24. – P. 348-354.

10. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata / E.D. Cetin, E. Savk, M. Uslu et al. // Am. J. Dermatopathol. – 2009. – Vol. 31, No. 1. – P. 53-60.

11. Ito T. Recent Advances in the Pathogenesis of Autoimmune Hair Loss Disease Alopecia Areata / T. Ito // Clinical and Developmental Immunology. – 2013. – Article ID 348546. – P. 1-6.

12. Kasumagic-Halilovic E. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation / E. Kasumagic-Halilovic, A. Prohic // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2009. – Vol. 23, No. 2. – P. 240-241.

kozhnyih i venericheskih bolezney. – 2010. – N 1. – S. 48-51.

3. Gadzhigoroeva A.G. Klinicheskaya trihologiya. – M. : Prakticheskaya meditsina, 2014. – 184 s.

4. Potekaev N.N., Kogan E.A., Gadzhigoroeva A.G. i dr. Issledovanie mestnyih immunnyih mehanizmov vospaleniya pri gnezdnoy alopetsii s uchYotom aktivnosti zabolevaniya // Klin. dermatologiya i venerologiya. – 2010. – N 5. – S. 103-108.

5. Mavrov I.I Osnovyi diagnostiki i lecheniya v dermatologii i venerologi: rukovodstvo dlya vrachey, internov, studentov – Harkov: Fakt, 2007. – 792 s.

6. Olsen E., Hordinsky M., Price V. et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – **Vol**. 51. – P. 440-447.

7. Alkhalifah A., Alsantali A., Wang E. et al. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. – Vol. 62. – P. 177-188.

8. Al-Salam F.A., Azim A.A., Darwish H. Alopecia areata: Updates // The Gulf Journal of Dermatology and Venereology. – 2013. – Vol. 20, No. 2. – P. 1-16.

9. Finner A.M. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases // Dermatol. Ther. – 2011. – Vol. 24. – P. 348-354.

10. Cetin E.D., Savk E., Uslu M. et al. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata // Am. J. Dermatopathol. – 2009. – Vol. 31, No. 1. – P. 53-60.

11. Ito T. Recent Advances in the Pathogenesis of Autoimmune Hair Loss Disease Alopecia Areata // Clinical and Developmental Immunology. – 2013. – Article ID 348546. – P. 1-6.

12. Kasumagic-Halilovic E., Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2009. – Vol. 23, No. 2. – P. 240-241.

ОЦІНКА СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ

Сербіна І.М.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме. *Проведена оцінка ступеня тяжкості хворих на гніздову алопецію з використанням міжнародної стандартизованої системи SBN, яка дозволяє об'єктивно оцінити втрату волосся на скальпі, інших ділянках шкіри, а також ураження нігтьових пластинок. Використано показник тяжкості алопеції SALT (Severity of Alopecia Tool), що виражає офіційний математичний підхід до визначення площі облисіння. Вивчено особливості клінічного перебігу гніздової алопеції і показано, що для оцінки тяжкості захворювання принципові не тільки кількість і розмір вогнищ на скальпі, але і загальний характер втрати волосся на шкірі, наявність дистрофічно змінених нігтьових пластинок. Уніфікована і об'єктивна шкала дозволяє підвищити точність клінічних оцінок, визначити терапевтичну тактику і прогнозувати перебіг гніздової алопеції.*

Ключові слова: *гніздова алопеція, клінічна характеристика, ступінь тяжкості, оціночна шкала.*

ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF ALOPECIA AREATA

Serbina I.M.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract. *Assessment of the severity of patients with alopecia areata was undertaken with the usage of international system of standards SBN which allows to objectivise the assessment of the loss of hair on scalp and body and the damage to the nail plate. The indicator of severity of alopecia SALT (Severity of Alopecia Tool), which expresses official mathematical approach to measuring area of baldness, has been used. The characteristic features of clinical course of alopecia areata have been studied. It has been shown that not only size and number of outbreaks on scalp matter for assessmentof severity of disease, but also the general characteristics of the loss of hair on skin and the presence of distrophically changed nail plates. Unificated and objective scale alloes to increase the accuracy of clinical assessments, determine the therapeutic tactics and predict the course of disease.*

Key words: *alopecia areata, clinical characteristics, severity, assessment scale.*

Об авторе:

Сербина Инесса Михайловна – кандидат мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования;

E-mail:serbinaim@gmail.com

УДК 616.(972+975).579.2

ДЕЯКІ МЕТОДИЧНІ ПРОБЛЕМИ ГЕНОТИПУВАННЯ *TREPONEMA PALLIDUM*

О.А. Сокол[1], О.П. Білозоров[1], О.Й. Мілютіна[1], Т.В. Частій[1], Е.Л. Баркалова[2], О.В. Шатілов[3]

[1]ДУ „Інститут дерматології та венерології НАМН України”

[2]Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

[3]Луганський обласний шкірно-венерологічний диспансер

Резюме. *Проаналізовані деякі методичні аспекти визначення генотипів T.pallidum за локусами генів tpr та arp. Показано, що значна відмінність інтенсивності полос на електрофореграмах в деяких випадках є наслідком утворення декількох подібних за розміром рестрикційних фрагментів.*

Ключові слова: *полімеразна ланцюгова реакція, Treponeta pallidum, типування*

ВСТУП

Одним з важливих досягнень останніх років в дослідженні сифілісу є розробка високочутливих молекулярно-генетичних методів типування *Treponema pallidum* (*T.pallidum*), заснованих на виявленні молекулярних особливостей збудника безпосередньо у клінічних зразках. В більшості публікацій типування *T.pallidum* засновано на поліморфізмі двох генетичних локусів *tpr* і *arp* [2-8].

Метою представленої роботи є аналіз деяких методичних проблем проведення типування *T.pallidum*, з якими ми зустрілись при спробі характеристики збудників, що циркулюють у Східному регіоні України. Останнім часом для генотипування *T.pallidum* запропоновано також секвенування фрагмента гена *tp0548*, але цей метод нами не використовувався.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджено 94 клінічних зразка, отриманих від 74 хворих на різні форми сифілісу. В дослідження були включені 27 клінічних зразків, які виявилися позитивними за геном *polA T.pallidum*.

ДНК *T.pallidum* зі зразків клінічного матеріалу виділяли гуанідиновим методом з використанням протеїнази К [1,11].

Наявність ДНК в клінічних зразках виявляли за модифікованим методом Liu [9], позитивні клінічні зразки типувалися на підставі варіабельності генів *tpr* і *arp*.

Генотипування проводили за методами [6,12] з незначними модифікаціями. Ампліфікацію фрагмента гена tpr проводили за методикою гніздної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР): в першому раунді ампліфікації використовували праймери 5’-ACTGGCTCTGCCACACTTGA-3’ і

5’-CTACCAGGAGAGGGTGACGC-3’; в другому – 5’-CAGGTTTTGCCGTTAAGC-3’ і 5’-AATCAAGGGAGAATACCGTC-3’ [6]. Перший тур ампліфікації включав початкову денатурацію при 95°С 4 хв 30 сек, наступні 35 циклів – 95°С 35 сек, 58°С 45 сек і 72°С 2 хв. Наприкінці ампліфікації проводилась інкубація при 72°С 2 хв. Другій тур проводили за наступними умовами: початкова денатурація при 95°С 3 хв 30 сек, наступні 35 циклів – 95°С 40 сек, 60°С 35 сек і 72°С 1 хв 40 сек. Наприкінці ампліфікації проводився 1 цикл при 72°С 4 хв. Для проведення рестрикції використовували рестриктазу MseI («Thermo Scientific») та відповідний буфер. Рестрикцію проводили при 50°С 3,5 години. Продукти рестрикції розділяли в 2 % агарозному гелі в присутності етидіуму броміду з візуальним аналізом на трансілюмінаторі («Биоком», РФ) при довжині хвилі 310 нм.

Для ампліфікації ділянки гена arp використовували праймери 5’-AGCGTGATCCTCTGTCATCC-3’ і 5’-TTGGGAGCTGAGTTGGAAAC-3’ [12]. Ампліфікація включала початкову денатурацію при 95°С 2 хв 30 сек, наступні 35 циклів при 95°С 1 хв, 55°С 40 сек і 72°С 1 хв 30 сек і 1 цикл при 72°С 5 хв. Електрофорез проводили в 2 % агарозному гелі в присутності етидіуму броміду з візуальним аналізом на трансілюмінаторі («Биоком», РФ) при довжині хвилі 310 нм.

Ампліфікацію проводили на апараті «Терцик» («ДНК-технологія», РФ). Контролем служила ДНК штаму Нікольса, яку виділяли з ліофілізованих препаратів *T.pallidum* для імунофлюоресцентної реакції, в частині експериментів використовували зразки *T.pallidum* штаму Нікольса, отримані при культивуванні у кролях, люб’язно наданий працівниками Полтавського обласного шкірно-венерологічного диспансеру.

В роботі використовували маркер молекулярної маси SM1191 (діапазон 700-25 нп) виробництва «Thermo Scientific». В декількох експериментах були використані стандарти молекулярної маси, отримані шляхом обробки плазміди *E.coli* pRSETa рестриктазою HinfI («Thermo Scientific»). Розміри фрагментів (від 1074 до 22 нп), які були отримані при цьому, встановлені за допомогою теоретичного розщеплення плазміди pRSETa на сайті фірми «Rebase». Плазміду pRSETa культивували в *E.coli* XLblue, ДНК виділяли лужним методом [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Протягом 2011-2013 років на території Харківської, Донецької та Луганської областей від 74 хворих на різні форми сифілісу було отримано 94 клінічних зразка. Клінічні зразки були отримані від 5 хворих на первинний сифіліс (8 клінічних зразків), 4 – на вторинний сифіліс (4 клінічних зразка), 1 – на третинний сифіліс (1 клінічний зразок), 6 – на ранній прихований сифіліс (7 клінічних зразків), 19 – на пізній прихований сифіліс (24 клінічних зразка), 36 – на різні форми нейросифілісу (44 клінічних зразка), 3 – на неуточнений прихований сифіліс з невстановленим строком зараження (6 клінічних зразків). В проведеному дослідженні кількість клінічних зразків, позитивних по гену *polA T.pallidum*, по відношенню до загальної кількості отриманих зразків складає 27/94, тобто 29 %.

Генотипування за локусами генів *tpr* за методикою Pillay A. [8,10] засновано на характеристиці розподілу декількох з 6 фрагментів, що утворюються при рестрикції відповідного амплікону, які мають довжину 911-901, 804, 722, 524, 425, 382 (таблиця 1). При аналізі електрофореграм ці фрагменти визначались цифрами від 1 до 6 у порядку зменшення їх розміру.

Таблиця 1

Спектр рестрикційних фрагментів гена *tpr* у різних типів *T.pallidum* (за Pillay A., 2013) [10]

Фрагмент (н.п.)	Типи *tpr* MseI RFLP															
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p
1. 911, 901	+	+ +	+	+ +	+	+ +	+	+	+	+		+	+	+	+	+
2. 804		+	+	+		+		+	+	+		+				
3. 722	+	+	+	+	+	+					+				+	
4. 524	+			+	+	+						+		+		+
5. 425	+		+			+	+	+						+	+	
6. 382	+	+	+	+	+	+	+	+ +	+		+	+		+	+	+

Для спрощення ідентифікації генотипів були змодельовані електрофоретичні картини, які характерні для найбільш поширених генотипів. Отримана схема, яка наведена на рисунку 1, значно полегшила аналіз електрофореграм дослідних зразків.

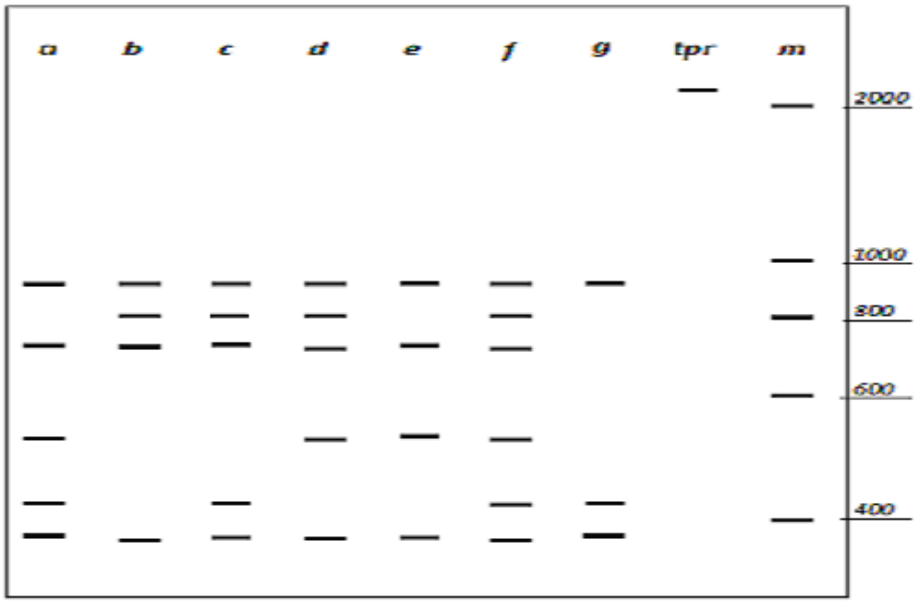


Рисунок 1. Схема електрофоретичної картини найбільш поширених генотипів T.pallidum за геном tpr

Зразки електрофореграм, що отримані при типуванні за геном *tpr*, наведені на рисунках 2-4.

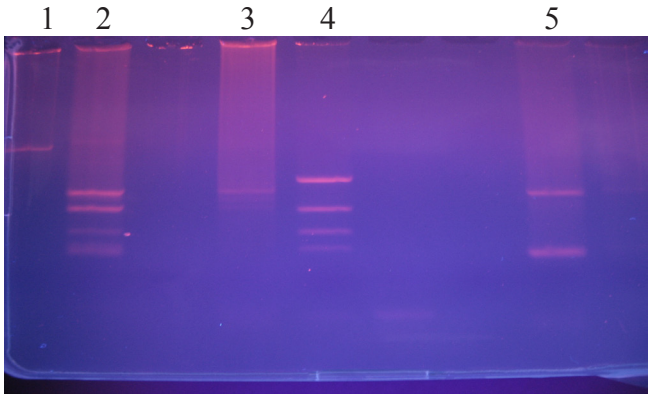


Рисунок 2. Електрофореграма продуктів типування за геном tpr

Примітка: 1 – контрольний амплікон (штам Нікольса), який не піддавали дії рестриктази; 2 – контрольний амплікон (штам Нікольса) після рестрикції, генотип a, фрагменти 1,3,4,5 і 6, останні два злились; 3 – дослідний амплікон після рестрикції, фрагменти 1, 2, 3, трек 6 майже непомітний, імовірно генотип „b"; 4 – маркер молекулярної маси; 5 – дослідний амплікон після рестрикції фрагменти 1,5,6, останні два дуже подібні до картини у генотипі a, імовірно генотип "g"

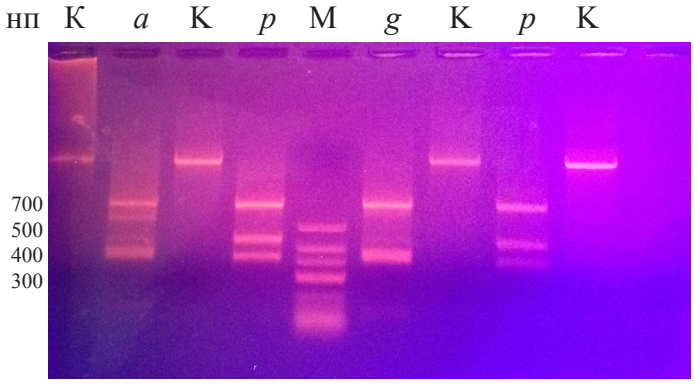


Рисунок 3. Електрофореграма продуктів рестрикції ДНК T.pallidum за геном tpr

Примітка: К – контрольні амплікони, які не піддавалися дії рестриктаз; буквами позначені типи штамів T.pallidum на підставі визначення ПДРФ ділянки гену tpr; М – маркер молекулярної маси, ліворуч вказані розміри фрагментів маркера молекулярної маси

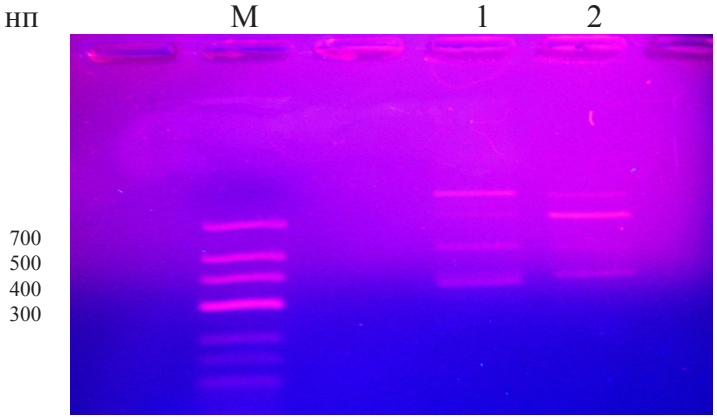


Рисунок 4. Електрофореграма продуктів рестрикції ДНК T.pallidum за геном tpr

Примітка: генотип d у зразках 1 і 2; М – маркер молекулярної маси, ліворуч вказані розміри фрагментів маркера молекулярної маси

При аналізі отриманих електрофореграм привертає увагу те, що інтенсивність різних полос після рестрикції ампліконів суттєво відрізняється, зокрема, можна відзначити різну інтенсивність фрагментів амплікона гена *tpr* штаму Нікольса на рисунку 2. Крім того, при аналізі електрофореграм дослідних продуктів рестрикції ДНК *T.pallidum* за геном *tpr*, наприклад таких, які приведені на рисунках 2-4, також можна відмітити різну інтенсивність деяких фрагментів. Для вияснення можливої причини цього було проведено аналіз фрагментів за допомогою теоретичної ампліфікації і рестрикції локусів *tpr* штаму Нікольса по базах геномів *T.pallidum* з фондів НЦБІ. Враховуючи той факт, що для типування використовують гени другого субсімейства генів *tpr – tprE, tprG* і *tprJ*, для *T.pallidum* штаму Нікольса були отримані наступні результати (таблиця 2).

Таблиця 2

Рестрикційні фрагменти амплікона гена *tpr T.pallidum* штаму Нікольса (аналіз послідовності геному *T.pallidum* з GenBank: AE000520.1)

	Амплікон (нп)	Локалізація амплікона (нп)	Ген	1	2	3	4	5	6		
1	1848	328325-330172	*tpr*E	-	-	726 + 726	-	-	383	-	13
2	1839	334323-332494	*tpr*G	912	-	-	522	-	381	-	15
3	1836	674881-673046	*tpr*J	915	-	-	-	423	381	102	15

Можна відзначити, що розміри рестрикційних фрагментів, визначені за допомогою моделювання по базах даних, деякою мірою відрізняються від наведених в таблиці 1, хоч ці розбіжності не впливають на електрофоретичну картину. Крім того, з таблиці 2 видно, що електрофоретичні полоси можуть утворюватись одним (4, 5), двома (1, 3) або трьома (6) рестрикційними фрагментами, що обумовлює різну інтенсивність флюоресценції відповідних полос на електрофореграмах. При проведенні типування необхідно особливу увагу приділяти виявленню наявності або відсутності цих полос, їх вірна реєстрація має важливе значення і може бути причиною помилок при визначенні генотипу.

В деяких випадках на інтенсивність полос впливало джерело отримання ДНК. На рисунку 4 наведена електрофореграма типування за геном *tpr* двох клінічних зразків, отриманих від одного хворого, 1 – це зразок з вогнища ураження, 2 – з периферичної крові. Можливо, причиною відмінності інтенсивності полос в цьому випадку була часткова деградація ДНК збудника в периферичній крові.

При типуванні за локусом гена *arp* складності полягали, перш за все, в отриманні ампліконів. Ампліфікація цього локусу була позитивною всього в 7 випадках. Можливо, це пов’язано з використанням в методі тільки одного туру ампліфікації. Була зроблена спроба розробити для цього локусу напівгніздовну систему ампліфікації з ще одним раундом ампліфікації і додатковим праймером, але її використання не покращило результатів типування.

На рисунку 5 представлений приклад електрофореграми продуктів типування ДНК *T.pallidum* за геном *arp*.

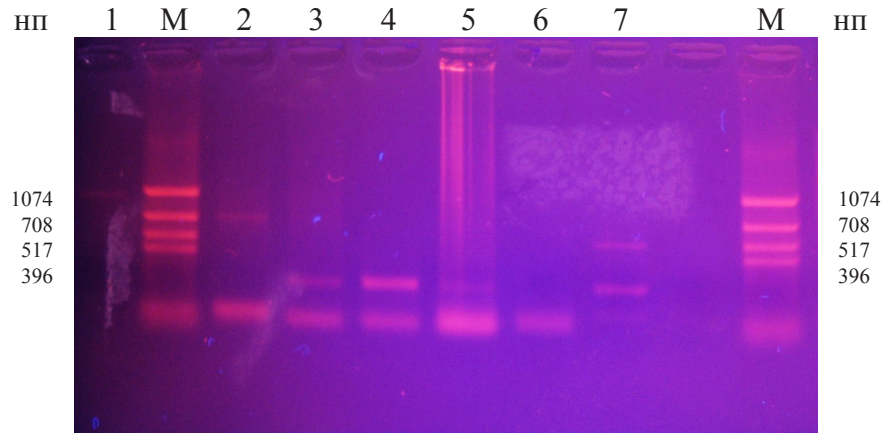


Рисунок 5. Електрофореграма продуктів типування ДНК T.pallidum за геном arp

Примітка: цифрами позначені номера дослідних зразків, М – маркер молекулярної маси, ліворуч і праворуч вказані розміри фрагментів маркера молекулярної маси

За геном *arp T.pallidum* було виявлено 5 типів з наступною кількістю 60-нуклеотидних повторів: 2, 6, 7, 13, 14. Домінуючий генотип з 6 повторами був ідентифікований майже в половині зразків.

Одночасне типування за двома генами *arp* і *tpr T.pallidum* було здійснено у 6 клінічних зразках. Так, в зразку периферичної крові пацієнта з первинним сифілісом вдалося виявити субтип 7*p*; в зразку зішкряба пацієнта з первинним сифілісом виявився субтип 14*i;* в зразку зішкряба пацієнта з первинним сифілісом вдалося виявити субтип 6*d*; в зразку спинномозкової рідини пацієнта з нейросифілісом був ідентифікований субтип 13*i;* в зразку плазми крові пацієнта з пізнім прихованим сифілісом виявили субтип 2*g*; в зразку плазми крові пацієнта з пізнім прихованим сифілісом вдалося виявити субтип 6*c*. В більшості зразків були отримані результати типування лише по одному з двох локусів.

З наведених прикладів отриманих нами електрофореграм можно відзначити недостатньо добре розділення полос, особливо помітне для фрагментів довжиною 400 нп та менше. Це свідчить про необхідність використання більш високої концентрації агарози в агарозному гелі.

Деякі генотипи, які виявлялися в нашому дослідженні досить часто, в роботах інших дослідників визначались рідко [2-7]. Зокрема, це відноситься до генотипу *p* за геном *tpr*, але аналіз наведеної на рисунку 3 електрофореграми із зразком такого генотипу свідчить про належність його саме до генотипу *p*. Малий обсяг типованих зразків дещо ускладнює таке порівняння.

Результати роботи свідчать, що основні методичні проблеми при генотипуванні *T.pallidum* пов'язані зі складністю ампліфікації достатньо великих за розмірами фрагментів генів збудника, а також високими вимогами до якості електрофореграм рестрикційних фрагментів. При вирішенні цих проблем дослідження дозволяє дати характеристику штамів *T.pallidum* і отримати важливу інформацію з епідеміології сифілісу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Маниатис Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – М.: Мир, 1984. – 479 с.

2. Comparison of CDC and sequence-based molecular typing of syphilis treponemes: *tpr* and *arp* loci are variable in multiple samples from the same patient / L. Mikalová, P. Pospíšilová, V. Woznicová [et al.] // BMC Microbiology. – 2013. – Vol. 13. – P. 178.

3. Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis / C.M. Marra, S.K. Sahi, L.C. Tantalo [et al.] // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 202, N. 9. – P. 1380-1388.

4. First experience of molecular typing and determining the antibiotic resistance of syphilis pathogen *Treponema pallidum* in the Russian Federation / A.A. Kubanova, A.A. Kubanov, N.V. Frigo [et al.] // Vestnik Dermatologii i Venerologii. – 2013. – № 3. – P. 34-46.

5. Liu H. Molecular characterization and analysis of a gene encoding the acidic repeat protein (Arp) of *Treponema pallidum* / H. Liu, B. Rodes, R. George, B. Steiner // J. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 56. – P. 715-721.

6. Molecular epidemiology of syphilis in Scotland / M.J. Cole, S.A. Chisholm, H.M. Palmer [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2009. – Vol. 85. – P. 447-451.

7. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* in North and South Carolina / V. Pope, K. Fox, H. Liu [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, No. 8. – P. 3743-3746.

8. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies pallidum / A. Pillay, H. Liu, C.Y. Chen [et al.] // Sex Transm. Infect. – 1998. – Vol. 25. – P. 408-414.

9. New tests for syphilis: rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene / H. Liu, B. Rodes, C.Y. Chen, B. Steiner // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39, No. 5. – P. 1941-1946.

10. Pillay A. Treponema, in: Molecular typing in bacterial infections / I. de Filippis and M.L. McKee (eds) // Springer Science and

REFERENCES

1. Maniatis T., Frich E., Sembruk Dzh. Metody geneticheskoj inzhenerii. Molecularnoe klonirovanie. – M.: Mir, 1984. – 479 p.

2. Mikalová L., Pospíšilová P., Woznicová V. [et al.] /Comparison of CDC and sequence-based molecular typing of syphilis treponemes: *tpr* and *arp* loci are variable in multiple samples from the same patient // BMC Microbiology. – 2013. – Vol. 13. – P. 178.

3. Marra C.M., Sahi S.K., Tantalo L.C. [et al.] Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 202, N. 9. – P. 1380-1388.

4. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Frigo N.V. [et al.] First experience of molecular typing and determining the antibiotic resistance of syphilis pathogen *Treponema pallidum* in the Russian Federation // Vestnik Dermatologii i Venerologii. – 2013. – № 3. – P. 34-46.

5. Liu H., Rodes B., George R., Steiner B. Molecular characterization and analysis of a gene encoding the acidic repeat protein (Arp) of *Treponema pallidum* // J. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 56. – P. 715-721.

6. Cole M.J., Chisholm S.A., Palmer H.M. [et al.] Molecular epidemiology of syphilis in Scotland // Sex. Transm. Infect. – 2009. – Vol. 85. – P. 447-451.

7. Pope V., Fox K., Liu H. [et al.] Molecular subtyping of *Treponema pallidum* in North and South Carolina // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, No. 8. – P. 3743-3746.

8. Pillay A., Liu H., Chen C.Y. [et al.] Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies pallidum // Sex Transm. Infect. – 1998. – Vol. 25. – P. 408-414.

9. Liu H., Rodes B., Chen C.Y., Steiner B. New tests for syphilis: rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39, No. 5. – P. 1941-1946.

10. Pillay A. Treponema, in: Molecular typing in bacterial infections / I. de Filippis and M.L. McKee (eds) // Springer Science and

Business Media New York, 2013. – Ch. 19. – P. 311-326.

11. Sambrook J. Molecular cloning: a laboratory manual / J. Sambrook, D.W. Russell. – New York, USA: Cold Spring Harbor laboratory press, 2001. – 222 p.

12. The sequence of the acidic repeat protein (*arp*) gene differentiates venereal from nonvenereal Treponema pallidum subspecies, and the gene has evolved under strong positive selection in the subspecies that causes syphilis / K.N. Harper, H. Liu, P.S. Ocampo [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2008. – Vol. 53. – P. 322-332.

Business Media New York, 2013. – Ch. 19. – P. 311-326.

11. Sambrook J., Russell D.W. Molecular cloning: a laboratory manual. – New York, USA: Cold Spring Harbor laboratory press, 2001. – 222 p.

12. Harper K.N., Liu H., Ocampo P.S. [et al.] The sequence of the acidic repeat protein (*arp*) gene differentiates venereal from nonvenereal Treponema pallidum subspecies, and the gene has evolved under strong positive selection in the subspecies that causes syphilis // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2008. – Vol. 53. – P. 322-332.

НЕКОТОРЫЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ *TREPONEMA PALLIDUM*

Сокол О.А.[1], Белозоров А.П.[1], Милютина Е.И.[1], Частий Т.В.[1], Баркалова Э.Л.[2], Шатилов А.В.[3]

[1]ГУ „Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины”

[2]Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

[3]Луганский областной кожно-венерологический диспансер

Резюме. *Проанализированы некоторые методологические аспекты определения генотипов T.pallidum по локусам генов tpr и arp. Показано, что значительные различия интенсивности полос на электрофореграммах в некоторых случаях являются следствием образования нескольких похожих по размерам рестрикционных фрагментов.*

Ключевые слова: *полимеразная цепная реакция, Treponema pallidum, типирование*

SOME METHODOLOGICAL PROBLEMS GENOTYPING OF *TREPONEMA PALLIDUM*

Sokol O.A.[1], Belozorov A.P.[1], Milutina E.I.[1], Chastii T.V.[1], Barkalova E.L.[2], Shatilov O.V.[3]

[1]SE “Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine”

[2]Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

[3]Lugansk Regional Skin and Venereal Diseases Dispensary

Abstract. *Some methodological aspects of T.pallidum genotyping for genes tpr and arp are analyzed. It was shown that significant difference in the bands` intensity at the electrophoregrams may result from formation of several similar-sized restriction fragments.*

Key words: *polymerase chain reaction, Treponema pallidum, genotyping*

Об авторах:

Сокол Оксана Анатольевна – кандидат биол. наук, старший научн. сотрудник лаб. иммунологии, патоморфологии и молекулярной генетики, ГУ "Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины", e-mail: oksanasokol@yahoo.co.uk

Белозоров Алексей Павлович – доктор мед. наук, зав. лаб. иммунологии, патоморфологии и молекулярной генетики, ГУ "Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины"

Милютина Елена Иосифовна – младший научн. сотрудник лаб. иммунологии, патоморфологии и молекулярной генетики, ГУ "Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины"

Частий Татьяна Владимирова – младший научн. сотрудник лаб. иммунологии, патоморфологии и молекулярной генетики, ГУ "Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины"

Баркалова Элеонора Леонидовна – доктор мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Шатилов Алексей Владимирович – кандидат мед. наук, зав. организационно-методическим отделом Луганского областного кожно-венерологического диспансера

УДК 616.53-002.282-085.262+615.262

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДЕРИВА И ДЕРИВА С В ЛЕЧЕНИИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме. *В статье приведены данные терапевтической эффективности и переносимости препаратов Дерива и Дерива С в лечении угревой болезни и даны рекомендации по их применению при легкой и среднетяжелой степенях.*

Ключевые слова*: акне, топические ретиноиды, терапия.*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лечение больных угревой болезнью является актуальной проблемой дерматокосметологии. По этому вопросу проводятся многочисленные клинические многоцентровые исследования. В Украине разработан проект клинических указаний по диагностике и лечению акне, что значительно облегчит практическому врачук разработку программ лечения и реабилитации пациентов разной степени тяжести акне [1].

По мнению экспертов Глобального Альянса по улучшению последствий акне, пациентам с легкими и среднетяжелыми акне без выраженного воспаления элементов поражения препаратами первой линии являются топические ретиноиды [2, 3, 4, 13, 16].

Топические ретиноиды – это группа структурных аналогов витамина А (ретинол, ретиналь, полностью ретиноевая кислота – третиноин, 13-цис-ретиноевая кислота – изотретиноин и 9-цис-ретиноевая кислота - аллилтретиноин), а также ретиноидоподобные вещества – синтетические производные нафтойных кислот (адапален и тазаратен), которые оказывают аналогичное фармакологическое действие. Ретиноиды играют ведущую роль в эмбриогенезе, репродукции, контроле клеточного роста и дифференцировки клеток и тканей [11, 18, 24, 25].

Для наружной медикаментозной терапии акне применяется третиноин, изотретиноин, адапален и тазаратен, тогда как для системной используется только изотретиноин. В настоящее время отсутствуют достоверные данные активности этих ретиноидов по отношению друг к другу.

Известно, что при наружном применении третиноина и изотретиноина нет возможности дифференцировать их терапевтическую активность, поскольку при нанесении на кожу изотретиноин в ходе реакции изомеризации быстро превращается в третиноин и наоборот [4, 7, 22, 23].

Клинические исследования показали, что при акне легкой степени тяжести изотретиноин и третиноин оказывает приблизительно одинаковую клиническую эффективность,

но изотретиноин переносится лучше: он в более редких случаях оказывает раздражение [19, 25].

Механизм действия топических ретиноидов состоит в регулировании нормализации процессов фолликулярной кератинизации, а также в уменьшении воспалительных проявлений. Естественные ретиноиды имеют менее выраженные противовоспалительные эффекты, тогда как их действие на процессы дифференцирования фолликулярного эпителия являются более сильными. Адапалену и тазаратену свойственна выраженная противовоспалительная активность [5, 6, 9, 14, 21].

Топические ретиноиды не оказывают прямое себосупрессивное действие в отличие от системного изотретиноина, который показан при тяжелой степени акне. Вместе с тем, они тормозят пролиферацию себоцитов и также опосредованно угнетают продукцию кожного сала [4, 19].

Монотерапию топическими ретиноидами рассматривают как терапию первой линии при легком комедоновом акне и как поддерживающую терапию при легком акне и альтернативную терапию при среднетяжелом и тяжелом акне. Таким образом, топические ретиноиды могут применяться при любой степени тяжести акне. Остаются открытыми вопросы, каким образом топические ретиноиды при длительном поддерживающем режиме воздействуют на уровень микробной резистентности. Установлено, что наиболее целесообразным является комбинация топических ретиноидов с антимикробными средствами (антибиотиками и/или антисептиками) [8, 10, 12, 15, 17, 20].

Целью данного исследования была оценка терапевтической эффективности препарата Дерива С (адапален + клиндамицин) и Дерива (адапален), гель в тубах по 15 г водный гель производства «Гленмарк Фармасьютикалз ЛТД», Индия в лечении угревой болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Препараты Дерива и Дерива С зарегистрированы 27.11.08 № 685 (регистрационное свидетельство № UA/9164/01/01) и 17.12.08 № 751 (регистрационное свидетельство № UA/9245/01/01), однако настоящее исследование выполнялось в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным фармакологическим центром МЗ Украины к клиническим испытаниям генерических препаратов.

В исследовании приняли участие 60 пациентов (24 мужчины и 36 женщин) в возрсте от 18 до 37 лет с давностью заболевания от 6 месяцев до 5 лет, находившихся на амбулаторном лечении в отделе дерматологии, инфекционных и паразитарных заболеваний кожи ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» и соответствующих критериям включения/исключения.

Критериями включения были:

– мужчины и женщины старше 18 лет;

– больные угревой болезнью легкой и средней степени тяжести;

– письменное информационное согласие пациента на участие в исследовании;

– способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критериями исключения были:

– известная гиперчувствительность к компонентам препарата;

– наличие вторичной пиодермии;

– пациенты с множественными нодулярными элементами (более 5), кистами, фистулозными угрями, абсцессивными свищами;

– наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных, по мнению исследователя, существенно повлиять на результаты исследования;

– прием нерекомендуемых препаратов менее чем за месяц до начала и в процессе исследования;

– участие в любом другом клиническом испытании.

Пациенты легкой степени тяжести угревой болезни, преимущественно комедональными формами (I группа, 30 больных) получали лечение препаратом Дерива, водный гель. Пациенты средней степени тяжести с наличием воспалительных элементов (II группа, 30 больных) – препаратом Дерива С. В зависимости от выраженности воспалительных элементов курс лечения составлял 8–12 недель. В последующем назначали Дерива водный гель в качестве поддерживающей терапии в течение 4 недель. Перед применением геля кожные покровы очищали, высушивали и легким прикосновением равномерно наносили препарат на пораженные участки кожи, один раз в день перед сном, избегая попадания препарата в глаза, на губы и слизистые.

В период применения препарата и оценки его эффективности не назначались другие как системные, так и топические антибактериальные препараты и ароматические ретиноиды. При этом назначались препараты для лечения сопутствующей соматической патологии.

Для оценки терапевтической эффективности и переносимости исследуемого препарата, пациентам проводили обследование с применением следующих методов:

• объективное обследование (осмотр кожных покровов лица, груди, спины*, подсчет воспалительных и невоспалительных элементов сыпи);

• регистрация субъективных жалоб;

• общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, СОЭ);

• биохимический анализ крови (билирубин общий, АЛТ, АСТ).

* – *Осмотр кожи:*

При осмотре кожи обращали внимание на тип высыпаний, распространенность и локализацию высыпаний, наличие воспаления, выраженность себореи, производили подсчет воспалительных и невоспалительных элементов сыпи. Регистрацию данных производили по следующим параметрам:

• гиперемия в очагах (в баллах);

• инфильтрация в очагах (в баллах);

• болезненность в очагах (в баллах);

• количество открытых комедонов ;

• количество закрытых комедонов;

• количество папул;

• количество пустул;

• себорея (в баллах).

Степень выраженности признаков оценивалась по следующей шкале в баллах:

0 – отсутствие признака;

1 – незначительная степень выраженности;

2 – умеренная степень выраженности;

3 – значительная степень выраженности.

Вычислительная и статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью стандартного пакета прикладных программ “Office Professional XP” фирмы Microsoft Corporation на ПК типа “Athlon”.

Вычисляли значения средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (G), погрешности определения средней арифметической (m), с помощью t-критерия Стьюдента-Фишера определяли достоверность расхождений (p) сравниваемых групповых средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение по клиническим формам и полу представлено в табл. 1.

Данные динамики клинических проявлений заболевания у больных I группы представлены в табл. 2. Установлено, что выраженная динамика воспалительных элементов сыпи отмечалась уже между 2-й и 4-й неделями лечения. При этом количество папул уменьшилось на 59,8 %, пустул – на 77,2 %, глубоких элементов – на 44,1 %, а количество открытых комедонов уменьшилось на 61,6 %, а закрытых – на 41,8 %. К концу лечения (на 12-й неделе) регресс высыпаний был максимален: количество папул уменьшилось на 76,5 %, пустул – на 88,6 % (рис. 1), глубоких элементов – на 67,6 %, количество открытых комедонов –

на 78,8 %, закрытых на 63,4 %. В процессе наблюдения было отмечено, что максимальное снижение себореи было выявлено на 8-й неделе лечения, уменьшившись на 64 % (рис. 2). К концу лечения проявления себореи были уменьшены на 96 %.

Таблица 1

Распределение больных по клиническим формам и полу

Группы больных	Мужчины	Женщины
I группа, n = 30	12	18
II группа, n = 30	12	18
Итого	24	36

Таблица 2

Динамика проявлений угревой болезни больных I группы

Характеристика акне	0-я неделя	2-я неделя	4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя
Комедоны открытые	17,7 ± 1,8 [3, 4, 5]	15,6 ± 1,6 [3, 4, 5]	6,8 ± 0,1 [1, 2, 4, 5]	4,1 ± 0,1 [1, 2, 3, 5]	3,75 ± 0,1 [1, 2, 3, 4]
закрытые	12,9 ± 1,4 [3, 4, 5]	12,1 ± 1,3 [3, 4, 5]	7,5 ± 0,2 [1, 2, 4, 5]	5,9 ± 0,1 [1, 2, 3, 5]	4,7 ± 0,1 [1, 2, 3, 4]
Папулы, кол-во	10,2 ± 1,1 [3, 4, 5]	8,4 ± 1,2 [3, 4, 5]	4,1 ± 0,1 [1, 2, 4, 5]	3,5 ± 0,1 [1, 2, 3, 5]	2,4 ± 0,1 [1, 2, 3, 4]
Пустулы, кол-во	7,9 ± 0,9 [2, 3, 4, 5]	5,4 ± 1,1 [1, 3, 4, 5]	1,8 ± 0,1 [1, 2, 4, 5]	0,9 ± 0,1 [1, 2, 3]	0,9 ± 0,1 [1, 2, 3]
Глубокие элементы, кол-во	3,4 ± 0,1 [2, 3, 4, 5]	3,1 ± 0,1 [1, 3, 4, 5]	1,9 ± 0,1 [1, 2, 4, 5]	1,5 ± 0,1 [1, 2, 3, 5]	1,1 ± 0,1 [1, 2, 3, 4]
Гиперемия, баллы	2,1 ± 0,2 [3, 4, 5]	1,8 ± 0,2 [3, 4, 5]	1,4 ± 0,1 [1, 2, 4, 5]	0,9 ± 0,1 [1, 2, 3]	0,3 ± 0,01 [1, 2, 3]
Инфильтрация, баллы	0	0	0	0	0
Болезненность, баллы	0	0	0	0	0
Себорея, баллы	2,5 ± 0,2 [3, 4, 5]	2,4 ± 0,2 [3, 4, 5]	2,1 ± 0,1 [1, 2, 4, 5]	0,9 ± 0,1 [1, 2, 3, 5]	0,1 ± 0,02 [1, 2, 3, 4]
Коэффициент степени тяжести	28,3 ± 2,3 [3, 4, 5]	26,1 ± 2,2 [3, 4, 5]	10,6 ± 1,7 [1, 2, 4, 5]	3,8 ± 0,2 [1, 2, 3, 5]	1,7 ± 0,1 [1, 2, 3, 4]

Примечание: [1] – отличие по сравнению с показателем на 0-й неделе достоверно ($p < 0,05$); [2] – отличие по сравнению с показателем на 2-й неделе достоверно ($p < 0,05$); [3] – отличие по сравнению с показателем на 4-й неделе достоверно ($p < 0,05$); [4] – отличие по сравнению с показателем на 8-й неделе достоверно ($p < 0,05$); [5] – отличие по сравнению с показателем на 12-й неделе достоверно ($p < 0,05$)

Данные динамики разрешения клинических проявлений заболевания у больных II группы представлены в табл. 3. Выявлено, что выраженная динамика воспалительных элементов сыпи отмечалась уже между 2-й и 4-й неделями лечения. При этом количество папул уменьшилось на 44,6 %, пустул – на 43,3 %, глубоких элементов – на 50,0 %, количество открытых комедонов уменьшилось на 59,2 %, а закрытых – на 39,2 %. К концу лечения (на 12-й неделе) регресс высыпаний был максимален: количество папул уменьшилось на 93,0 %, пустул – на 94,7 % (рис. 1), глубоких элементов – на 62,5 %, количество открытых комедонов – на 77,9 %, закрытых – на 74,4 %. В процессе наблюдения было отмечено, что максимальное снижение себореи было выявлено на 8-й неделе лечения, уменьшившись на 83,3 %. К концу лечения проявления себореи были уменьшены на 93,3 % (рис. 2). Болезненность элементов, которая наблюдалась у пациентов до лечения, составляла 1,9 ± 0,2 балла и к 8-й неделе лечения полностью купировалась.

Таблица 3

Динамика проявлений угревой болезни больных II группы

Характеристика акне	0-я неделя	2-я неделя	4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя
Комедоны открытые	26,7 ± 2,1 [2, 3, 4, 5]	18,1 ± 1,9 [1, 3, 4, 5]	10,9 ± 1,3 [1, 2, 4, 5]	7,5 ± 1,2 [1, 2, 3, 5]	5,9 ± 0,2 [1, 2, 3, 4]
закрытые	19,9 ± 1,8 [3, 4, 5]	18,5 ± 1,7 [3, 4, 5]	12,1 ± 1,4 [1, 2, 5]	10,2 ± 1,3 [1, 2, 5]	5,1 ± 0,2 [1, 2, 3, 4]
Папулы, кол-во	15,7 ± 1,4 [3, 4, 5]	14,9 ± 1,3 [3, 4, 5]	8,7 ± 0,7 [1, 2, 4, 5]	2,2 ± 0,1 [1, 2, 3, 5]	1,1 ± 0,1 [1, 2, 3, 4]
Пустулы, кол-во	17,1 ± 1,6 [3, 4, 5]	15,8 ± 1,4 [3, 4, 5]	9,7 ± 1,2 [1, 2, 4, 5]	3,1 ± 0,2 [1, 2, 3, 5]	0,9 ± 0,1 [1, 2, 3, 4]
Глубокие элементы, кол-во	2,4 ± 0,2 [3, 4, 5]	2,3 ± 0,2 [3, 4, 5]	1,2 ± 0,1 [1, 2, 4, 5]	0,9 ± 0,1 [1, 2, 3]	0,9 ± 0,1 [1, 2, 3]
Гиперемия, баллы	2,7 ± 0,3 [2, 3, 4, 5]	2,1 ± 0,3 [1, 4, 5]	1,9 ± 0,2 [1, 4, 5]	0,3 ± 0,1 [1, 2, 3, 5]	0,1 ± 0,01 [1, 2, 3, 4]
Инфильтрация, баллы	1,5 ± 0,2 [3, 4, 5]	1,3 ± 0,1 [3, 4, 5]	0,6 ± 0,1 [1, 2, 4, 5]	0,3 ± 0,1 [1, 2, 3, 5]	0,1 ± 0,02 [1, 2, 3, 4]
Болезненность, баллы	1,9 ± 0,3 [3, 4, 5]	1,7 ± 0,2 [3, 4, 5]	0,7 ± 0,2 [1, 2, 4, 5]	0 [1, 2, 3]	0 [1, 2, 3]
Себорея, баллы	3,0 ± 0,3 [3, 4, 5]	2,8 ± 0,2 [3, 4, 5]	1,9 ± 0,1 [1, 2, 4, 5]	0,5 ± 0,1 [1, 2, 3, 5]	0,2 ± 0,04 [1, 2, 3, 4]
Коэффициент степени тяжести	48,9 ± 5,3 [3, 4, 5]	40,5 ± 4,7 [3, 4, 5]	24,6 ± 2,5 [1, 2, 4, 5]	12,4 ± 1,3 [1, 2, 3, 5]	8,6 ± 0,8 [1, 2, 3, 4]

Примечание: [1] – отличие по сравнению с показателем на 0-й неделе достоверно ($p < 0,05$); [2] – отличие по сравнению с показателем на 2-й неделе достоверно ($p < 0,05$); [3] – отличие по сравнению с показателем на 4-й неделе достоверно ($p < 0,05$); [4] – отличие по сравнению с показателем на 8-й неделе достоверно ($p < 0,05$); [5] – отличие по сравнению с показателем на 12-й неделе достоверно ($p < 0,05$)

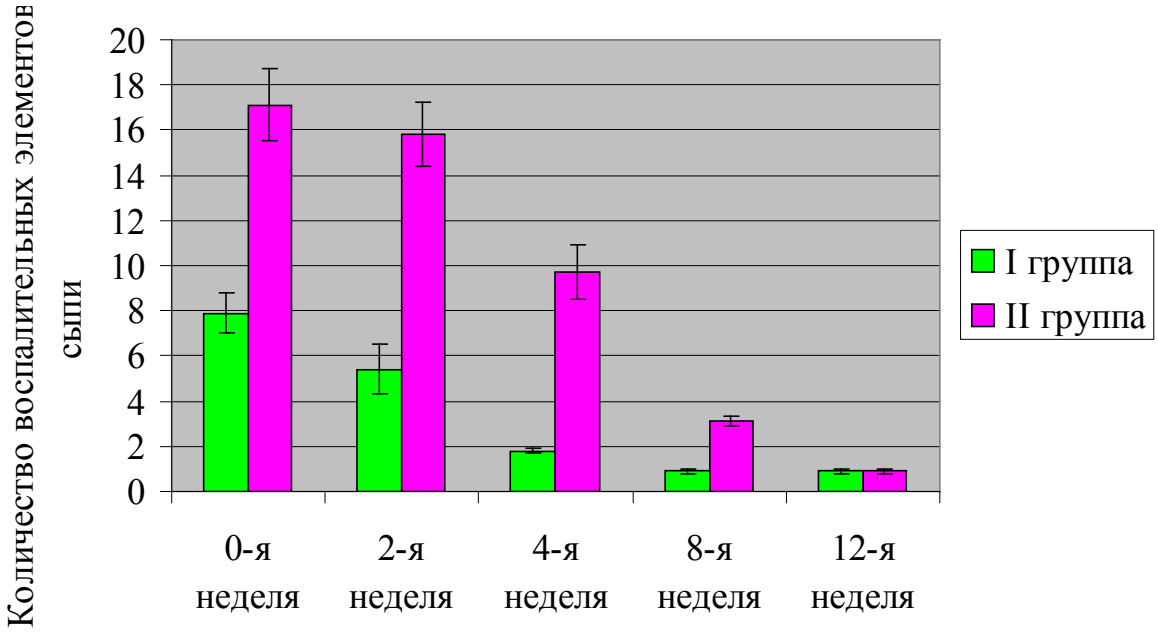


Рисунок 1. Динамика воспалительных элементов акне в процессе лечения

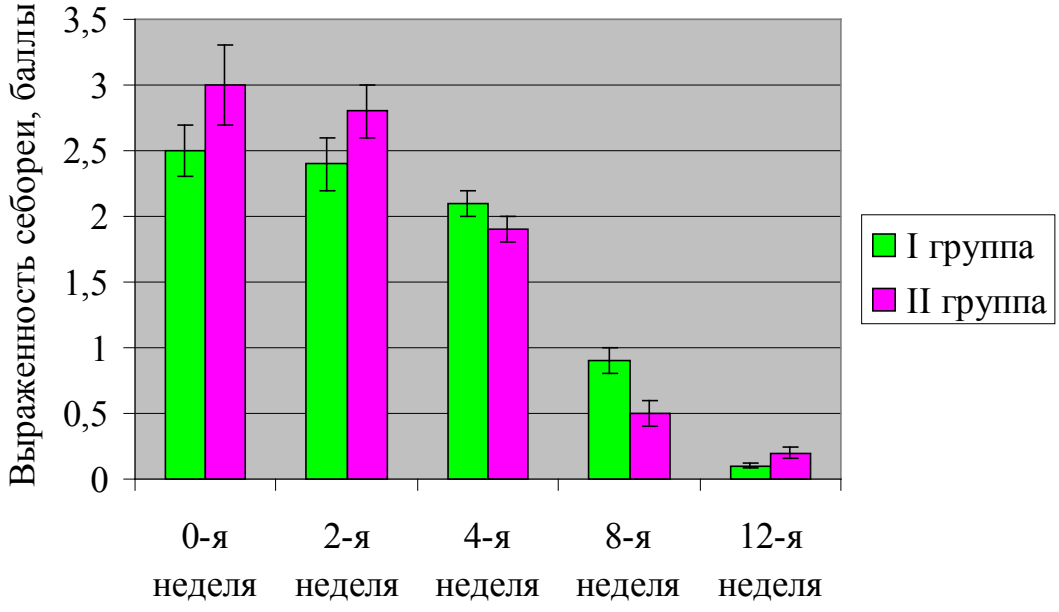


Рисунок 2. Динамика проявлений себореи при акне в процессе лечения

15 пациентов II группы после купирования пустулезных элементов в процессе лечения Дерива С были переведены на применение Дерива водный гель в течение 4 недель. В процессе лечения не наблюдалось свежих пустулезных элементов, отмечалось разрешение воспалительных и невоспалительных элементов сыпи и уменьшение выраженности себореи.

Оценка эффективности препаратов Дерива и Дерива С проводилась на основании вышеперечисленных критериев по следующей шкале:

– высокая эффективность (3 балла) – уменьшение количества элементов сыпи более, чем на 50 %; уменьшение выражен-

ности воспалительного процесса и себореи к окончанию курса лечения (0-1 балл);

– умеренная эффективность (2 балла) – уменьшение количества элементов сыпи на 25-50 %; уменьшение выраженности воспалительного процесса и себореи к окончанию курса лечения (0-1 балл);

– низкая эффективность (1 балл) – уменьшение количества элементов сыпи менее, чем на 25 %; выраженность воспаления, себореи 2-3 балла к окончанию курса лечения;

– отсутствие эффективности (0 баллов) – отсутствие динамики изучаемых показателей или ухудшение состояния пациента.

Проведенная оценка эффективности применения препаратов Дерива и Дерива С у пациентов с акне легкой (I группа) и средней (II группа) степени тяжести показала, что у всех пациентов к концу исследования была выявлена высокая терапевтическая эффективность (табл. 4).

Таблица 4

Эффективность терапии препаратами Дерива и Дерива С

Группы больных	Эффективность
I группа, n = 30	2,87 ± 0,06
II группа, n = 30	2,77 ± 0,08

Оценка переносимости препарата проводилась исследователем в течение всего периода лечения на основании субъективных показателей и объективных данных, полученных в процессе лечения, а также динамики лабораторных показателей.

Никто из больных во время лечения не отмечал изменений в общем состоянии. Отклонений от нормальных цифр артериального давления и частоты сердечных сокращений не отмечалось.

Переносимость препарата оценивалась по следующей шкале:

– хорошая (2 балла) – не отмечались побочные эффекты;

– удовлетворительная (1 балл) – наблюдаются незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата;

– неудовлетворительная (0 баллов) – имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий.

Во время исследования не было зарегистрировано случаев индивидуальной непереносимости препарата и аллергических реакций. Все больные, включенные в исследование, закончили лечение препаратами Дерива или Дерива С. Побочные реакции (такие как незначительное жжение, гиперемия и шелушение) были отмечены у 2 пациентов I группы, и у 3 пациентов II группы, что составило 8,3 % от общего числа больных. Указанные побочные реакции проходили самостоятельно и не требовали отмены препарата.

Результаты оценки переносимости исследуемого препаратами Дерива и Дерива С в комплексном лечении больных представлены в табл. 5.

Таблица 5

Оценка переносимости у исследуемых больных

Группы больных	Переносимость
I группа	1,93 ± 0,05
II группа	1,90 ± 0,05

Таким образом, переносимость препаратов Дерива и Дерива С как у больных с легкой степенью тяжести акне, так и со средней можно оценить как хорошую. Достоверных отличий между бальной оценкой переносимости в этих группах не отмечалось.

ВЫВОДЫ

1. Доказана высокая терапевтическая эффективность применения препаратов Дерива и Дерива С у пациентов с угревой болезнью легкой и средней степени тяжести.

2. Исследуемые препараты обладают хорошей переносимостью у больных как с легкой, так и со средней степенью тяжести акне.

3. Максимальное снижение количества элементов как воспалительных, так и невоспалительных акне отмечено между 2-й и 4-й неделями лечения, а максимальное снижение проявлений себореи – между 4-й и 8-й неделями, при этом максимальная эффективность применения препаратов Дерива и Дерива С достигалась к концу 12-й недели применения.

4. Подтверждено себостатическое действие препаратов Дерива и Дерива С, что проявлялось снижением себореи к концу лечения у больных легкой степенью тяжести на 96 % и у больных средней тяжести на 93,3 %.

5. На основании полученных данных рекомендуется к применению в клинической практике при акне легкой степени тяжести препарат Дерива водный гель, а Дерива С гель – при средней при наличии пустулизации с последующим переходом на Дерива водный гель в качестве поддерживающей терапии.

6. Установлено, что частота побочных реакций, которые были выявлены при проведении клинических исследований, относились к несерьезным ожидаемым реакциям и не требовали отмены препаратов, составляла 8,3 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаптовані клінічні настанови з діагностики та лікування акне. – К. : Державний експертний центр МОЗ України, 2012. – 113 с.

2. Кубанова А.А. Применение ретиноидов в дерматологии / А.А. Кубанова, С.А. Масюкова, И.В. Саламова // Матер. симпозиума. – Казань, 1996. – С. 13-14.

3. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. - С. 20.

4. A combined analysis of 2 randomized clinical studies of tretinoin gel 0.05% for the treatment of acne / G. Webster, D.I. Cargill, J. Quiring et al. // Cutis. – 2009. – Vol. 83. – P. 146-154.

5. A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris / J. Nyirady, R.M. Grossman, M. Nighland et al. // J. Dermatol. Treatment. – 2001. – Vol. 12. – P. 149-157.

REFERENCES

1. Adaptovani klinichni nastanovy z diahnostyky ta likuvannia akne. – K. : Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy, 2012. – 113 s.

2. Kubanova A.A., Masyukova S.A., Salamova I.V. Primenenie retinoidov v dermatologii // Mater. simpoziuma. – Kazan, 1996. – S. 13-14.

3. Evropeyskoe rukovodstvo po lecheniyu dermatologicheskih zabolevaniy / Pod red. A.D. Katsambasa, T.M. Lotti. – M. : MEDpress-inform, 2008. – S. 20.

4. Webster G., Cargill D.I., Quiring J. et al. A combined analysis of 2 randomized clinical studies of tretinoin gel 0.05% for the treatment of acne // Cutis. – 2009. – Vol. 83. – P. 146-154.

5. Nyirady J., Grossman R.M., Nighland M. et al. A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris // J. Dermatol. Treatment. – 2001. – Vol. 12. – P. 149-157.

6. Tu P., Li G.Q., Zhu X.J. et al. A comparison of adapalene gel 0.1% vs. tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris in

6. A comparison of adapalene gel 0.1% vs. tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris in China / P. Tu, G.Q. Li, X.J. Zhu et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2001. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 31-36.

7. A double-blinded, randomized, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group study to assess the safety and efficacy of tretinoin gel microsphere 0.04% in the treatment of acne vulgaris in adults / R. Berger, A. Barba, A. Fleischer et al. // Cutis. – 2007. – Vol. 80. – P. 152-157.

8. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoil peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris / A. Langner, A. Chu, V. Goulden, M. Ambroziak // Br. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 158. – P. 122-129.

9. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial / D. Thiboutot, D.M. Pariser, N. Egan et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54. – P. 242-250.

10. Compared efficacy and safety of tretinoin 0.1% microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6% cleanser for the treatment of acne vulgaris / A.R. Shalita, E.S. Rafal, D.N. Anderson et al. // Cutis. – 2003. – Vol. 72. – P. 167-172.

11. Craven N.M. Topical retinoids and cutaneous biology / N.M. Craven, C.E.M. Griffiths // Clin. Exp. Dermatol. – 1996. – Vol. 21. – P. 1-10.

12. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study / J.E. Wolf (Jr.), D. Kaplan, S.J. Kraus et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 49. – P. S211-S217.

13. GP review: management of mild and moderate acne vulgaris; DU: E7120UK. – Jan. 2008. – P. 1-12.

14. Ioannides D. Topical adapalene gel 0.1% vs. isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial / D. Ioannides, D. Rigopoulos, A. Katsambas // Br. J. Dermatol. – 2002. – Vol. 147. – P. 523-527.

China // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2001. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 31-36.

7. Berger R., Barba A., Fleischer A. et al. A double-blinded, randomized, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group study to assess the safety and efficacy of tretinoin gel microsphere 0.04% in the treatment of acne vulgaris in adults // Cutis. – 2007. – Vol. 80. – P. 152-157.

8. Langner A., Chu A., Goulden V., Ambroziak M. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoil peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris // Br. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 158. – P. 122-129.

9. Thiboutot D., Pariser D.M., Egan N. et al. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54. – P. 242-250.

10. Shalita A.R., Rafal E.S., Anderson D.N. et al. Compared efficacy and safety of tretinoin 0.1% microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6% cleanser for the treatment of acne vulgaris. // Cutis. – 2003. – Vol. 72. – P. 167-172.

11. Craven N.M., Griffiths C.E.M. Topical retinoids and cutaneous biology // Clin. Exp. Dermatol. – 1996. – Vol. 21. – P. 1-10.

12. Wolf J.E.(Jr.), Kaplan D., Kraus S.J. et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study // J. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 49. – P. S211-S217.

13. GP review: management of mild and moderate acne vulgaris; DU: E7120UK. – Jan. 2008. – P. 1-12.

14. Ioannides D., Rigopoulos D., Katsambas A. Topical adapalene gel 0.1% vs. isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial // Br. J. Dermatol. – 2002. – Vol. 147. – P. 523-527.

15. Kircik L. Community-based trial results of combination clindamycin 1%--benzoyl peroxide 5% topical gel plus tretinoin microsphere gel 0.04% or 0.1% or adapalene gel 0.1% in the treatment of moderate to severe acne // Cutis. – 2007. – Vol. 80. – P. 10-14.

15. Kircik L. Community-based trial results of combination clindamycin 1%--benzoyl peroxide 5% topical gel plus tretinoin microsphere gel 0.04% or 0.1% or adapalene gel 0.1% in the treatment of moderate to severe acne / L. Kircik // Cutis. – 2007. – Vol. 80. – P. 10-14.

16. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) Behandlung der Akne; Title screen: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/013-017.htm.

17. Leyden J.J. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris / J.J. Leyden, L. Krochmal, A. Yaroshinsky // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54. – P. 73-81.

18. Nighland M. Tretinoin microsphere gel in facial acne vulgaris: a meta-analysis / M. Nighland, R. Grossman // J. Drugs Dermatol. – 2008. – Vol. 7. – P. s2-s8.

19. Patel V.B. Topical liposomal gel of tretinoin for the treatment of acne: research and clinical implications / V.B. Patel, A. Misra, Y.S. Marfatia // Pharm. Dev. Technol. – 2000. – Vol. 5. – P. 455-464.

20. Prospective, open-label, comparative study of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel with adapalene 0.1% gel in Asian acne patients: efficacy and tolerability / H.C. Ko, M. Song, S.H. Seo et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2009. – Vol. 23. – P. 245-250.

21. The efficacy and safety of adapalene gel 0.3% in the treatment of acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigatorblinded, controlled comparison study versus adapalene gel 0.1% and vehicle / D.M. Pariser, D.M. Thiboutot, S.D. Clark et al. // Cutis. – 2005. – Vol. 76. – P. 145-151.

22. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris / J. Dominingues, M.T. Hoyjo, J.L. Celayo et al. // Int. J. Dermatol. – 1998. – Vol. 37. – P. 51-55.

23. Tretinoin gel microspheres 0.04% versus 0.1% in adolescents and adults with mild to moderate acne vulgaris: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, phase

16. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) Behandlung der Akne; Title screen: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/013-017.htm.

17. Leyden J.J., Krochmal L., Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54. – P. 73-81.

18. Nighland M., Grossman R. Tretinoin microsphere gel in facial acne vulgaris: a meta-analysis // J. Drugs Dermatol. – 2008. – Vol. 7. – P. s2-s8.

19. Patel V.B., Misra A., Marfatia Y.S. Topical liposomal gel of tretinoin for the treatment of acne: research and clinical implications // Pharm. Dev. Technol. – 2000. – Vol. 5. – P. 455-464.

20. Ko H.C., Song M., Seo S.H. et al. Prospective, open-label, comparative study of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel with adapalene 0.1% gel in Asian acne patients: efficacy and tolerability // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2009. – Vol. 23. – P. 245-250.

21. Pariser D.M., Thiboutot D.M., Clark S.D. et al. The efficacy and safety of adapalene gel 0.3% in the treatment of acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigatorblinded, controlled comparison study versus adapalene gel 0.1% and vehicle // Cutis. – 2005. – Vol. 76. – P. 145-151.

22. Dominingues J., Hoyjo M.T., Celayo J.L. et al. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris // Int. J. Dermatol. – 1998. – Vol. 37. – P. 51-55.

23. Berger R., Rizer R., Barba A. et al. Tretinoin gel microspheres 0.04% versus 0.1% in adolescents and adults with mild to moderate acne vulgaris: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, phase IV trial // Clin. Ther. – 2007. – Vol. 29. – P. 1086-1097.

24. Webster G.F. Acne Vulgaris // Br. Med. J. – 2002. – Vol. 325. – P. 475-479.

IV trial // R. Berger, R. Rizer, A. Barba et al. // Clin. Ther. – 2007. – Vol. 29. – P. 1086-1097.

24. Webster G.F. Acne Vulgaris / G.F. Webster // Br. Med. J. – 2002. – Vol. 325. – P. 475-479.

25. Zouboulis C.C. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells / C.C. Zouboulis // J. Invest. Dermatol. – 2006. – Vol. 126. – P. 2154-2156.

ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ ПРЕПАРАТІВ ДЕРИВА І ДЕРИВА С У ЛІКУВАННІ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

Кутасевич Я.Ф.,
Олійник І.О.

ДУ „Інститут дерматології та венерології НАМН України”

Резюме. *У статті наведено дані терапевтичної ефективності та переносимості препаратів Дерива і Дерива С у лікуванні вугрової хвороби та надано рекомендації щодо їх застосування при легкому та середньотяжкому ступенях.*

Ключові слова: *акне, топічні ретиноїди, терапія.*

25. Zouboulis C.C. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells // J. Invest. Dermatol. – 2006. – Vol. 126. – P. 2154-2156.

ASSESSMENT OF THERAPEUTIC EFFICACY AND TOLERABILITY DERIVA AND DERIVA C IN ACNE TREATMENT

Kutasevych Y.F.,
Oliinyk I.O.

SE «The Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract. *The article presents data of therapeutic efficacy and tolerability of Deriva and Deriva C in the treatment of acne and the recommendations on their use in mild and moderate stages.*

Key words: *acne, topical retinoids, therapy.*

Об авторах:

Кутасевич Янина Францевна – доктор мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», e-mail: otdderm@mail.ru.

Олейник Ирина Александровна – доктор мед. наук, старший научный сотрудник, главный научный сотрудник отдела дерматологии, инфекционных и паразитарных заболеваний кожи ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», e-mail: otdderm@mail.ru.

Цветущий вид

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ДЕРИВА ВОДНИЙ ГЕЛЬ (DERIVA AQUEOUS GEL)

Склад лікарського засобу: *діюча речовина:* adapalene; 1 г містить адапалену 1 мг; **Лікарська форма.** Гель. **Назва і місцезнаходження виробника.** Гленмарк Фармасьютикалз Лтд./ Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Plot No. E-37/39, M.I.D.C., Industrial Estate, Satpur, Nasik-422 007, Maharashtra, India/Дільниця № E-37/39, Ем. Ай. Ді. Сі., Сатпур, Насік-422 007, Махараштра, Індія. **Фармакотерапевтична група.** Препарати для лікування акне. Ретиноїди для місцевого лікування акне. Код АТС D10A D03. Адапален є похідним нафтойної кислоти, ретиноїдоподібною речовиною, що модулює процеси клітинної диференціації і кератинізації, а також запальні процеси у шкірі, які є основними патогенетичними ланками у розвитку акне. Адапален зв'язується з ретиноїдними рецепторами ядра клітини і таким чином сприяє нормальній диференціації епітеліальних клітин фолікулів, що призводить до зменшення утворення мікрокомедонів і перешкоджає розвитку акне, сприяє збереженню неушкодженої шкіри. Терапевтичний ефект препарату зазвичай виявляється протягом 8-12 тижнів від початку лікування. При застосуванні адапалену у вигляді гелю ступінь всмоктування препарату через шкіру у кров надзвичайно низький. **Показання для застосування.** Місцеве лікування звичайних вугрів (acne vulgaris). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до адапалену або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дерива водний гель застосовувати для місцевого лікування вугрів у дорослих і дітей віком від 12 років. Гель слід наносити тонким шаром на чисту, суху шкіру у місцях висипів 1 раз на добу на ніч. Протягом перших тижнів лікування можливе загострення вугрового процесу внаслідок впливу діючої речовини на осередки ураження, невидимі раніше. У такому разі не слід припиняти лікування, терапевтичний ефект спостерігається через 8-12 тижнів від початку лікування. Також можливе відчуття свербежу і печіння шкіри одразу після нанесення гелю, яке з часом минає. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморожувати! **Упаковка.** По 5 г або 15 г гелю в тубі, кожна туба у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Р.П. МОЗ України № UA 9164/01/01 від 21.10.2013 р. діє до 21.10.2018 р.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією. Інформація підготовлена 12.09.2014 р.

glenmark

Представництво Гленмарк Фармасьютикалз Лтд в Україні:
вул. Іллінська, 8, під'їзд №3, поверх 4,
м. Київ, 04070, Україна.
Тел./факс: +38 (044) 531-34-84.
www.glenmarkpharma.com

УДК 616.53–002–036–08–055.1:576.31:159.97

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА

Т.В. Святенко[1], О.Г. Харитонова[2], О.А. Старостина[3]

[1]ДЗ «Дніпропетровська медична академія»

[2]Дніпропетровська державна косметологична лікарня

[3]Медичний центр ПП «Леномед»

Резюме. *Робота присвячена питанням підвищення ефективності комплексної диференційованої терапії хворих на розацеа, на підставі поглибленого дослідження клініко-анамнестичних особливостей, иммуноморфогенезу дерматозу в динаміці лікування із застосуванням інгібіторів фактора росту ендотелію судин (VEGF). Обстежено 110 чоловіків на еритематозну і папуло-пустульозну стадії розацеа. Було визначено особливості клініко-морфологічної та імунно-гістохімічної картини захворювання в залежності від віку пацієнта, типу шкіри, клінічної стадії. Запропоновано новий комплекс патогенетичної терапії розацеа в залежності від клінічної форми захворювання, була доведена його ефективність порівняно з традиційними терапевтичними методами.*

Ключові слова: *розацеа, VEGF, імуно-гістохімічні дані.*

ВСТУП

Незважаючи на різноманітність патогенетичнообгрунтованих методик терапії розацеа, лікування цього патологічного стану залишається недостатньо ефективним як в Україні, так і багатьох зарубіжних країнах [1,2]. Інтерес до проблеми лікування та реабілітації хворих на розацеа останнім часом помітно посилився, що зумовлено не тільки зростанням захворюваності серед осіб працездатного віку, але і підвищенням вимог до зовнішнього виду, як фактору, що грає важливу роль в особистому і професійному успіху в соціумі. У результаті хронічного персистуючого перебігу запального процесу на шкірі обличчя формуються стійкі дефекти, що спотворюють зовнішність, торпідні до більшості методів зовнішньої терапії та косметичної корекції [3].

Метою роботи було підвищення ефективності лікування та реабілітаційних заходів хворих на розацеашляхом розробки комплексної диференційованої терапії на підставі визначення клініко-анамнестичних особливостей перебігу та імуноморфогенезу дерматозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 110 хворих на розацеа чоловіків, віком від 18 до 73 років, які знаходилися на лікуванні у Дніпропетровській державній косметологічній лікарні у період з 2008 до 2013 рр. Матеріалом для морфологічного дослідження були біоптати шкіри з ділянок ураження при письмовому узгодженні пацієнтів та з дозволу локального етичного комітету. Вико-

ристано біопсійний матеріал 11 діагностованих випадків папуло-пустульозної форми і 12 випадків еритематозної форми розацеа у чоловіків у віці від 32 до 64 років. Після виконання рутинного патогістологічного дослідження зрізи товщиною 4-6 мкм наносили на спеціальні адгезивні предметні скла Super Frost Plus для проведення імуногістохімічного дослідження (ІГХ) з використанням спектра антитіл, який включав маркери CD4+, CD1a+, CD68+, CD34+, α-SMA, CD105+, CD138+, MMP-1, MMP-9, VEGF, S100,антиапоптотичний маркер Bcl-2, Ki-67, які ідентифікують ядерний антиген, присутній у більшості проліферативних клітин.

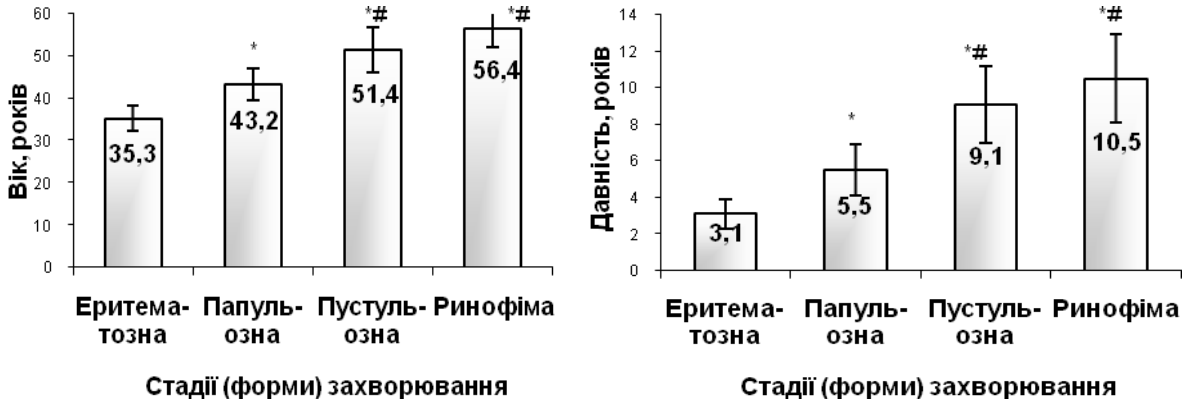
Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензійних програм Microsoft Excel 2003 і Statistica v6.1 (StatsoftInc. США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Із загальної кількості хворих більшість становили чоловіки у віці до 50 років (70,9 %). Середній вік – (42,5±1,3) року. Тривалість захворювання варіювала від кількох місяців до 16 років і в середньому складала (5,6±0,4) року. Майже половина хворих (44,6 %) страждали на розацеа 5 років і більше, із них 17,3 % – понад 10 років.

При зверненні усі хворі скаржилися на почервоніння, висипку у ділянках обличчя різної розповсюдженості та інтенсивності, відмічали відчуття жару, свербіння, печії у вогнищах висипань. У більшості випадків (102 пацієнти – 92,7 %) такі скарги були постійними або тимчасовими. За даними анамнезу встановлено, що у 34,5 % хворих тригерним фактором виступило різке емоційне перенавантаження та стреси, у 14,5 % – сонячний опік, у 12,7 % – переохолодження; 2,7 % хворих зв'язали виникнення розацеа із початком гіпертонічної хвороби, 17,3 % – із гіпертермічними впливами (відвідування бані або сауни), 70,9 % після прийому гарячої або гострої їжі, 80,9 % – після вживання алкоголю (особливо червоного вина), 32,7 % – після використання косметичних засобів і процедур (гоління, масаж, пілінги); 58,2 % зауважили загострення розацеа після роботи за комп'ютером протягом 3 та більше годин. Найчастіше (60,9 % випадків) загострення мали сезонний характер та виникали восени і навесні після надмірної інсоляції. В середньому на загострення процесу мали вплив (5,45±0,19) фактора, в тому числі на 4-9 факторів вказали 88 (80,0 %) пацієнтів, і тільки 2 хворих (група до 40 років) назвали 1-2 фактори. При цьому виявлена пряма кореляція кількості факторів ризику з віком пацієнтів – r=0,42 (p<0,001). Середня кількість тригерних факторів дорівнює 4,53±0,22 серед чоловіків у віці до 40 років проти (6,09±0,25) серед пацієнтів у віці старше 40 років (t=4,47; p<0,001). Тобто виникнення чи загострення розацеа провокується комбінованою дією різних, але односпрямованих провокуючих чинників, кількість яких зростає з віком пацієнтів.

За клінічними стадіями розацеа всі хворі розподілилися наступним чином. Стадія I (помірна еритема, невелика кількість телеангіоектазій, відсутність папул, пустул, вузлів, бляшок, ринофіми) відзначалась у 50 (45,5 %) хворих, стадія II (персистуюча еритема, безліч телеангіоектазій, наявність папул, пустул) – у 48 (43,6 %) хворих, стадія III (стійка еритема, численні телеангіектазії, наявність папул, пустул, рідше – вузлів, бляшок, ринофіми) – 12 (10,9 %) хворих. Для подальшого аналізу всі хворі з I стадією розацеа склали групу хворих на еритематозну форму захворювання (50 чоловіків), а хворі з II і III стадією – групу хворих на папуло-пустульозну та інфільтративно-продуктивну форми захворювання (60 осіб). Результати дослідження вірогідно свідчать на користь того, що розацеа є стадійною хворобою, яка має прогресуючий перебіг, де важкість проявів наростає поступово та здебільшого повільно. При цьому клінічні прояви хвороби знаходяться у взаємозалежності та взаємообумовленості з даними віку (рис. 1, а), давності хвороби (рис. 1, б) й повинні враховуватися при розробці комплексного лікування.



а *б*

*Рисунок 1. Залежність стадії захворювання від віку хворих (а) і давності хвороби (б) (M, 95 % CI): * (#) – p<0,05 порівняно з еритематозною (з папульозною стадією)*

Розробка методу зовнішнього лікування розацеа, що враховує тип шкіри пацієнта, та запровадження в практику схеми реабілітації косметичних дефектів шкіри обличчя із застосуванням препаратів, що нормалізують рівень VEGF потребувало попереднього проведення патоморфологічного та імуногістохімічного (ІГХ) дослідження шкіри хворих.

Виявлено, що клітинами, позитивними на VEGF, при всіх клінічних формах розацеа були епітеліоцити потових та сальних залоз, гладком'язові та ендотеліальні клітини судин, окремі фібробласти дерми та мононуклеарні клітини. Останні були більш активними щодо синтезу цього рецептору в клітинах запального інфільтрату при прогресуванні захворювання, проте їх кількість майже не зростала при інфільтративно-продуктивній стадії захворювання.

За результатами ІГХ дослідження виявлено наявність достовірних відмінностей (p<0,05) між інтенсивністю ІГХ забарвлення клітин CD4+, CD1a+, CD68+, α-SMA, CD105+, Ki-67+ у біоптатах хворих на різні клінічні форми розацеа. Відносно ІГХ маркерів CD34+, MMP-1+, MMP-9+, S100 встановлена тенденція до підвищення їх експресії у хворих на папуло-пустульозну форму розацеа порівняно з еритематозною формою (p<0,10). Показники інтенсивності забарвлення CD138+ і VEGF+ в обох групах були порівняними (p>0,30).Відзначено, що у хворих на папуло-пустульозну форму розацеа проліферативна активність клітин епідермісу (Ki-67) була вдвічі вище, ніж у хворих на еритематозну форму (p<0,001). При цьому при обох клінічних формах дерматозу проліферативна активність клітин суттєво (p<0,001) відрізнялася від нормальних показників, які за даними наукової літератури дорівнюють (4,30±0,42) на 100 клітин базального шару.

За результатами проведених спостережень, усі хворі на розацеа були рандомізовані на дві клініко-терапевтичні групи: основну – 70 (63,6 %) хворих, які отримували терапію за запропонованою схемою. Контрольну групу склали 40 чоловіків (36,4 %), які отримували традиційну комплексну терапію. Обидві групи не розрізнялись між собою за віком хворих (p>0,70) і давністю захворювання (p>0,40). Враховуючи встановлену тісну залежність клінічних проявів, перебігу захворювання, характеру патоморфологічних та імуногістохімічних змін від клінічної форми розацеа, в основній і контрольній групах були виділені підгрупи хворих на еритематозну (1-а і 2-а група) і папуло-пустульозну (3-я і 4-а група) форми розацеа.

Хворі 1-ї основної групи лікувалися за запропонованою схемою: флебодиа 600 по

1 таблетці двічі на день, протягом 1 місяця. Приймаючи до уваги дані про важливу роль порушень вегетативної інервації судин у патогенезі розацеа, хворим призначався сульпірид, який регулює стан вегетативної нервової системи, внутрішньо у дозі по 100 мг двічі на день (вранці та в обід), протягом 4 тижнів. Місцево застосовано 15 % гель азелаїнової кислоти на ніч, 8 тижнів. Крім того як засіб, що пригнічує VEGF, застосовувався 1 % крем пімекролімус – перші 8 тижнів 1 раз на добу, вранці, з 9 до 16 тиждень – двічі на день.

Хворим 3-ї основної групи призначалось наступне лікування. Перорально застосовано доксициклін у дозі 100 мг двічі на добу протягом 2 тижнів, сульпірид 100 мг 2 рази на день (вранці та в обід), протягом 4 тижнів. Місцево – комбінований засіб у формі гелю, у складі якого знаходиться адапален із кліндаміцином фосфатом, 2 рази на добу протягом 4 тижнів, з 5-го по 8 тиждень – на ніч, 1 раз на добу. Також з 5-го тижня в комплексну терапію додавався 1 % крем пімекролімус – перші 4 тижні (5-8) – вранці, далі – 2 рази на добу до 16 тижня.

Як відомо, виразний позитивний терапевтичний вплив на міцний промоутер ангіогенезу VEGF має препарат адеметіонін, який призначається внутрішньо. Враховуючи патогенетичну роль VEGF при розвитку всіх форм розацеа, запропоновано включення цього препарату у комплексну терапію хворих 1-ї та 3-ї груп спостереження у дозі 400 мг (1 таблетка) 1 раз на добу протягом 4 тижнів.

Усі хворі під час лікування отримували настанови щодо догляду за шкірою. Як відомо, з практичного досвіду, хворі на розацеа скаржаться на труднощі під час відбору засобів для догляду за шкірою саме за рахунок того, що такі засоби подразнюють шкіру та збільшують відчуття дискомфорту. Тому, деякі хворі вказували на те, що протягом тривалого часу не мають можливості підібрати засіб, який би задовольняв їх потребу.Нами було рекомендовано застосування міцелярної води Bioderma Sensibio H_2O, якарозроблена спеціально для щоденного догляду за чутливою шкірою. Засіб містить міцели, які ефективно очищують шкіру та підтримують її рівновагу. Засіб не містить ароматизаторів, спирту та феноксіетанол. Міцелярна вода наносилась на ватний тампон та використовувалась для ретельного очищення обличчя та шкіри навколо очей. Bioderma Sensibio H_2O рекомендували використовувати щоденно вранці та ввечері.

Для догляду за шкірою обличчя після закінчення лікування ми пропонували нашим хворим використовувати Sensibio AR/ AR BBкрем 1 раз на день на очищену шкіру. Цей засіб було обрано завдяки його властивостям: укріплює бар›єрну функцію шкіри, зволожує, реструктурує, позбавляє відчуття дискомфорту та печії, зменшує почервоніння, маскує дефекти за допомогою оптичних частинок, захищає від УФ-променів. Крім того, іноваційна текстура Sensibio AR BB крему адаптується при контакті зі шкірою та дозволяє шкірі дихати.

При необхідності, хворим у залежності від типу саловиділення, рекомендували використовувати 1 раз на деньSensibio Forte/ Light. У період інсоляції хворі застосовували специфічний фото захист Fotoderm AR.

Треба відмітити, що 8 хворих мали в анамнезі тимчасові загострення себорейного дерматиту у зимовий період. Тому цим хворих пропонували на період з листопада по березень щорічно застосовувати у якості профілактичного засобу на себорейні ділянки крем Sensibio DS.

Крім того, наші хворі мали можливість зручного застосовування у домашніх умовах заспокійливої маски Bioderma Sensibio Mask Soothing Mask.

При співставленні клінічних результатів лікування в основній і контрольній групах хворих на різні форми розацеа отримані достовірні відмінності: для еритематозної форми $p<0,01$; для папуло-пустульозної – $p\leq0,05$.

Після лікування по запропонованій схемі при еритематозній формі спостерігалось значне скорочення чисельності інфільтратів, зменшення кількості CD4+ клітин в них та зменшення кількості Т-хелперів, що були розташовані поодиноко. Зменшення діаметру судин дерми, що спостерігалось після лікування, частково пов'язане зі зменшенням VEGF+ клітин, особливо в складі інфільтратів та дермальних фібробластів. Встановлено достовірне зменшення проліферативної активності клітин епідермісу, оціненої за кількістю Кі-67, з (11,41±1,10) % до (7,02±1,91) % ($p<0,05$). Водночас, ми не виявили змін в кількості Bcl-2+ клітин, а S-100+ клітини були менш чисельними в дермі та парафолікулярних ділянках. При застосуванні стандартної схеми лікування у хворих на еритематозну форму розацеа виразність позитивних змін щодо Т-хелперів була меншою, як й динаміка зменшення інфільтратів. Кількість імунних клітин іншого типу майже не змінювалась. Кількість VEGF+, Кі-67+, Bcl-2+ та S-100+ клітин змінювалась не суттєво. Зокрема, відсоток Кі-67+ клітин зменшився з (11,41±1,10) % до (10,01±1,02) % ($p>0,05$).

Таким чином, при використанні нової схеми лікування спостерігається більш виразна динаміка ІГХ показників при еритематозній формі. Вплив лікування на імунну ланку був підтверджений істотним, відносно контролю, зменшенням кількості CD4+ клітин, а також змінами в чисельності CD1a+, CD138+, CD68+ та Кі-67+ клітин. Вплив лікування на судинний компонент підтверджений зменшенням щільності судин паралельно із зниженням експресії VEGF. Контрольна група продемонструвала відсутність цього ефекту. Після лікування за запропонованою схемою папуло-пустульозної формирозацеа було досягнуто істотно кращого результату по відношенню до імунної ланки, а саме Т-хелперів та макрофагів, при порівнянні з контролем. Проліферативна активність клітин епідермісу (Кі-67) знизилась з (23,42±1,87) % до (9,04±1,12) % ($p<0,001$).

Аналіз віддалених результатів лікування хворих на розацеа (через рік) показав, що у хворих 1-ї і 3-ї груп, які лікувались за запропонованими методиками, рецидиви виникали в 2-2,7 разу рідше, ніж у контрольних групах ($p<0,05$).

Аналізуючи скарги хворих та дані об›єктивного дослідження локального статусу, можна стверджувати, що ступінь важкості загострення, площа ураження також відрізнялась у хворих 1-ї, 3-ї та 2-ї, 4-ї груп. Крім того, наявні симптоми після призначеного лікування усувалися значно скоріше та потребували більш короткого курсу терапії хворим 1-ї, 3-ї груп у порівнянні з хворими 2-ї та 4-ї групи.

Треба відмітити, що переносимість терапії була задовільною. Нами не зареєстровано системних побічних дій. Дослідження сечі, клінічні та біохімічні аналізи крові, які проводилися хворим у процесі моніторингу, не виявили будь-яких відхилень від нормальних або початкових показників. Однак було зафіксовано скарги на подразнюючий ефект на початку (3-7 дні) застосування гелю на основі 15 % азелаїнової кислоти у 5 пацієнтів (16,7 %) з 1-ї групи та 4 пацієнтів (20,0 %) з 2-ї групи ($p>0,70$ між групами). Окремо слід засвідчити надзвичайно високу прихильність хворих до проведеної терапії, що можна пояснити високою вмотивованістю хворих на кінцевий результат на тлі тривалої та складної анамнестичної історії хвороби.

ВИСНОВКИ

Таким чином, застосування запропонованих методик лікування є ефективним, безпечним, має позитивну фармакоекономіку та дозволяє досягти стійкої довготривалої ремісії у 62,5 % хворих на еритематозну форму розацеа та 80,6 % хворих на папуло-пустульозну форму розацеа. Нам вважається перспективним продовжити дослідження з метою розробки детальної схеми реабілітації хворих у період ремісії розацеа.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акне и розацеа / Н. Н. Потекаев, Е. Р.Аравийская, Е. В. Соколовский [и др.]; под ред. Н. Н. Потекаева. – М.: БИНОМ, 2007. – 213 С.
2. Treatment of rosacea./ A. Parodi, F. Drago, S. Paolino [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2011. Vol. 138, Suppl. 3. – S. 211 - 214.
3. Webster G. F. Rosacea: pathogenesis and therapy./G. F. Webster // G. Ital. Dermatol. Venereol. – 2011. – Vol. 146, N 3. – P. 235 - 241.

REFERENCES

1. Akneirozacea / N. N. Potekaev, E. R.Araviiskaya, E. V. Sokolovskii [idr.]; podred. N. N. Potekaeva. – M.:BINOM, 2007. – 213 S.
2. Treatment of rosacea./ A. Parodi, F. Drago, S. Paolino [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2011. Vol. 138, Suppl. 3. – S. 211 - 214.
3. Webster G. F. Rosacea: pathogenesis and therapy./G. F. Webster // G. Ital. Dermatol. Venereol. – 2011. – Vol. 146, N 3. – P. 235 - 241.

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С РОЗАЦЕА

Святенко Т.В.[1], Харитонова Е.Г.[2], Старостина О.А.[3]

[1]ДУ «Днепропетровская медицинская академия»

[2]Днепропетровская государственная косметологическая лечебница

[3]Медицинский центр ЧП «Леномед»

Резюме. *Работа посвящена вопросам повышения эффективности комплексной дифференцированной терапии больных розацеа, на основании углубленного исследования клинико-анамнестических особенностей, иммуноморфогенеза дерматоза в динамике лечения с применением ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Обследованы 110 мужчин с эритематозной и папуло-пустулезной стадиями розацеа. Были определены особенности клинико-морфологической и иммунногистохимической картины заболевания в зависимости от возраста пациента, типа кожи, клинической стадии. Предложен новый комплекс*

COMPLEX THERAPY AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH ROSACEA

Sviatenko T.V.[1], Kharytonova O.G.[2], Starostina O.A.[3]

[1]SI "Dnipropetrovsk medical Academy"

[2]Dnepropetrovsk state cosmetology hospital

[3]Medicine the center for Private Enterprise "Lenomed"

Abstract. *The thesis is devoted to the issues of increasing efficiency of treatment of patients with rosacea based on a profound investigation of clinical-anamnestic peculiarities, immune morphogenesis of dermatosis in dynamics of treatment, using VEGF. There were examined 110 adultsmale patients with erythematous and papula-pustular forms of rosacea. There were defined peculiarities of clinical-morphologic and immune-histochemical markers of the disease in dependence with patients' age, type of the skin, clinical stage. A new complex pathogenetic therapy of rosacea, depending on clinical form of the disease was proposed, its effi-*

патогенетической терапии розацеа, в зависимости от клинической формы заболевания, была доказана его эффективность по сравнению с традиционными терапевтическими методами.

Ключевые слова: *розацеа, VEGF, иммуногистохимические данные.*

cacy in comparison with traditional therapeutic methods was proved.

Key words: *rosacea, VEGF, immune-histochemical findings.*

Об авторах:

Святенко Татьяна Викторовна – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия», tsvyat@rambler.ru

Харитонова Елена Гавриловна – врач дерматовенеролог Днепропетровской государственной косметологической лечебницы, к.т. 050-593-64-65

Старостина Ольга Анатольевна – врач дерматовенеролог Медицинского центра ПП «Ленамед», к.т. 050-320-56-23

УДК 616.5-053-07-085

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ ЛИЦА

Е.Г. Татузян, А.Н. Беловол, С.Г. Ткаченко

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. *Рассмотрены типы старения, патогенез возрастных изменений кожи, представлена возможность коррекции признаков фото- и хроностарения с помощью методики редермализации.*

Ключевые слова: *старение, морщины, коллагеновые волокна, эластиновые волокна, гиалуроновая кислота, редермализация.*

ВВЕДЕНИЕ

Старение является естественным биологическим процессом, избежать которого еще никому не удавалось. Тем не менее, желание выглядеть моложе всегда толкало женщин на подвиги во имя красоты. Каждая 7-я женщина в мире прошла путь от волшебных баночек с омолаживающими кремами к кабинету пластического хирурга, который ставит точку в диалоге с возрастными изменениями лица и тела.

Главным проявлением старения являются: снижение упругости кожи и формирование «брылей», глубокие складки, морщины, что ведет к общей деформации лица.

О том, что с помощью консервативной косметологии можно добиться значительных результатов омоложения, сегодня слышали многие. Кто-то даже решился на лазерный пилинг или удалил татуированного дракона, сделанного много лет назад.

Но не каждый понимает, что комплексная терапия или набор процедур, подобранных квалифицированным врачом-косметологом, может многократно улучшить состояние и принести огромную пользу, причем, не только вашей внешности и здоровью, но и банковскому счету.

Время — беспощадный и неумолимый враг женской красоты. Но победить его поможет комплексное омоложение и уход за телом. Всего несколько недель — и можно забыть обо всех признаках увядания: морщинках и усталости, лишних килограммах.

Один из основных факторов успеха - правильная оценка состояния тканей и создание грамотной программы омоложения, рассчитанной на конкретного пациента. В индустрии красоты, как и в любой другой сфере, существует определенная «мода»: нередко, приходя в салон или клинику, женщины выбирают процедуры, которые делают их подруги. Например, пользуется популярностью мезотерапия, значит, нужно попробовать! Но результат неожиданно разочаровывает: эффект оказывается гораздо меньше, чем был у коллеги по работе.

В то же время нужно помнить, что омолаживающая программа не может быть универсальной для всех возрастов. То, что «работает» в 30 с небольшим, требует серьезной коррекции в пятьдесят. В этом возрасте мы сталкиваемся с другими проблемами, а значит, нужно искать и предлагать иные возможности.

Продолжительность жизни человека постепенно увеличивается, и возникает

вполне естественное желание сохранить свое лицо и тело не только в лучшей физической, но и в более привлекательной внешней форме. С годами на лице появляются признаки старения, которые могут опережать возрастные изменения внутренних органов или, наоборот, отставать от них. В связи с этим выделяют *хронологический* и *биологический* возраст человека. Под хронологическим возрастом понимают возраст, выраженный в календарной шкале, определяемый по паспортным данным. Под биологическим возрастом — соответствие индивидуального морфофункционального уровня среднестатистической норме.

Процессы старения кожи связаны со всеми ее слоями и отражают старение организма в целом. При делении клеток эпидермиса постоянно возникают ошибки, которые накапливаются и приводят к истончению очень важного для нас барьерного слоя. Потери воды кожей увеличиваются, а стареющие клетки не имеют сил восстановить этот барьер. Клетки дермы — фибробласты постепенно утрачивают способность не только сохранять воду, но и вырабатывать качественные коллагеновые и эластические волокна. С возрастом меняется гормональная регуляция организма и чувствительность клеток к регуляторным сигналам.

Воздействие солнечных лучей способно усиливать эти изменения кожи и приводить к фотостарению (преждевременному старению открытых участков кожи). Поэтому с возрастом на коже лица появляются мимические морщины, гравитационные (обусловленные силой тяжести мягких тканей) и статические (обусловленные снижением тонуса кожи).

Причины старения кожи

Можно выделить *естественное* и *преждевременное* старение. Быстрота, с которой стареет каждый из нас, зависит от многих наших генов. Преждевременное старение зависит от действия различных внешних и внутренних факторов. Но его можно замедлить, так как оно зависит от образа жизни, питания, многих заболеваний, воздействия солнечного света, загрязнения окружающей среды и т. д. Иногда морщины появляются довольно рано, в возрасте 18—20 лет. Причиной такого раннего появления морщин могут являются индивидуальные анатомические особенности лица и чрезмерно выраженная мимика. Привычка морщить лоб, поднимать и сводить брови, морщить нос, складывать губы трубочкой, прищуривать глаза способствует их появлению. Мимические мышцы, расположенные под кожей, сокращаются и собирают кожу в складки. Молодая кожа эластична и быстро приобретает прежний вид.

Образование морщин происходит постепенно. По мере старения, мелкие мимические морщины превращаются в глубокие морщины и складки.

На протяжении жизни в организме происходят определенные химические изменения, которые влияют на функции и внешний вид кожи.

Первые морщины — это всегда мимические морщины. Они возникают от того, что мускулы определенных участков на лице постоянно растягивают эластичные волокна соединительных тканей. Наряду с эластичными волокнами большую роль в старении кожи играют коллагеновые волокна соединительной ткани. Оба типа волокон образуют плотную сетку, которая утоплена в желеобразной базовой субстанции с относительно небольшим количеством клеток. Коллагеновые волокна набухают и впитывают влагу, благодаря этому молодая кожа такая упругая. К сожалению, с годами количество коллагеновых волокон убывает, а остающиеся - не в состоянии сохранять столько же влаги, как в молодые годы. Они все больше и больше утрачивают способность разбухания и затвердевают. Этот процесс могут ускорить внешние воздействия (прежде всего — ультрафиолетовое излучение).

Еще одна причина старения кожи — снижение способности верхнего слоя к регенерации. В зародышевом слое образуется все меньше молодых клеток. —Соответственно,

все меньше роговых клеток откладывается на поверхности кожи. Барьер, сдерживающий излучение, вредные вещества и потерю влаги, становится все более проницаемым, живые клетки в нижних слоях кожи менее защищены. Солнце оказывает самое вредное влияние на кожу. Хотя лучи солнца способствуют накоплению витаминов в коже и мы чувствуем себя уютно от их тепла, длительное пребывание на солнце может нанести вред коже. Опасным для кожи β-ультрафиолетовое излучение делает высокая энергия. Оно проникает в кожу и разрушает биохимические структуры. Появляются так называемые свободные радикалы, которые обусловливают солнечный ожог, и регенерационная способность кожи понижается. Даже в обычном дневном свете есть α-ультрафиолетовые лучи из длинноволновой части спектра. Оба вида УФ-излучения провоцируют в соединительной ткани биохимические процессы, при которых высвобождаются свободные радикалы и определенные энзимы, которые атакуют коллагеновые и эластиновые волокна и разрушают их. Вследствие такого разрушения ослабевает эластичность кожи и ее способность сохранять влагу[12-14].

Низкая влажность воздуха обезвоживает организм, повышенная — ведет к тому, что потовые железы неустанно работают, и кожа становится жирнее. Низкая наружная температура в сочетании с низкой влажностью воздуха увеличивает обезвоживание кожи, которая становится сухой и натянутой. Высокая температура при небольшой влажности воздуха забирает у верхнего слоя кожи необходимую влагу и практически запекает ее.

Сильный ветер, особенно при экстремальной температуре и низкой влажности воздуха, может высушить кожу. Она становится шелушащейся. Ветер поднимает пыль, которая, оседая на лице, закупоривает поры и не дает коже нормально дышать. Загрязненный воздух, содержащий ядовитые выхлопы и другие вредные вещества, способствует появлению свободных радикалов и скрытых раздражений кожи.

Для сохранения кожи в хорошем состоянии необходимо достаточное количество сна (не менее 8 часов в сутки)— простой и естественный, но очень действенный метод. Во время сна кожа восстанавливается путем образования новых клеток.

В день следует выпивать 1,5—2 литра воды, чтобы поддерживать кровообращение и стимулировать рост клеток. Вода необходима организму для выведения шлаков и других вредных веществ.

Сбалансированное питание является решающим фактором для сохранения здоровья кожи. Организм обеспечивает себе питание благодаря витаминам и минеральным веществам, которые он получает с пищей.

Регулярные физические нагрузки стимулируют кровообращение. К наружному слою кожи поступает больше крови, что позволяет ему восстанавливаться. Кроме того смена вида деятельности позволяет снимать стрессы.

Стресс всегда негативно влияет на состояние кожи. Особенно пагубно отражается на всех функциях организма, и, в том числе, на коже, длительный стресс. Во время нервного напряжения на мышцы лица припадает гораздо больше нагрузки, чем в состоянии комфорта. Эластичные волокна тянутся больше, чем необходимо, и это постепенно снижает их растяжимость. Кроме того, гормон стресса — адреналин вызывает спазм сосудов, в том числе и капилляров. В случае длительных стрессов кожа недополучает питание и кислород. Второй стрессовый гормон — кортизол, останавливает процесс деления клеток и образование коллагеновых волокон.

Особенно способствует появлению ранних морщинок курение. Вследствие курения кожа становится сухой, тусклой, с сероватым оттенком и выглядит гораздо старше своего биологического возраста. Кроме того, курение вызывает появление морщин вокруг глаз и губ.

Алкогольные напитки в больших количествах обезвоживают ткани и отнимают у них

ценные минеральные вещества. Кроме того, частое употребление алкоголя вызывает расширение сосуды, в том числе и капилляров в коже лица. Со временем на лице появляются красные прожилки, не добавляющие красоты ни женщине, ни мужчине.

Внешние признаки старения кожи проявляются по-разному и зависят от типа старения. Различают несколько морфотипов.

Усталый морфотип считается наиболее благоприятным вариантом, своеобразным маркером физиологичного течения старения. Такой вариант характерен для худощавых женщин, с овальным или ромбовидным лицом. Старение лица проявляется снижением тонуса мягких тканей лица и мышц. Кожа тусклая и сухая. Это приводит к углублении носослезных борозд, носогубных складок, опущению уголков рта и появлению там морщин (морщины «марионеток»). Эти изменения придают лицу усталый, утомленный вид.

Морщинистый морфотип. Из названия понятно, что доминирующим признаком старения являются морщины. Обычно кожа истончена, сухая, склонна к раздражению и покраснениям. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, а мышечный тонус снижен незначительно. Поэтому провисание мягких тканей лица выражено слабо.

Деформационный морфотип. Характеризуется преобладанием отечности тканей лица, выраженной дряблостью, особенно в нижней трети лица. Морщинистость и нарушения пигментации не характерны, кожа достаточно плотная, блестящая, иногда пористая. У некоторых женщин может быть ярко выраженное покраснение щек из-за стойко расширенных мелких сосудов (купероз). Данный морфотип обычно проявляется у женщин плотного телосложения, склонных к полноте. Избыточный подкожно-жировой слой на лице приводит к выраженной деформации контуров лица, с образованием второго подбородка, «брылей», складок на шее, мешков под глазами и нависающих верхних век. В данном случае наиболее радикально проблему деформации лица можно решить, лишь прибегнув к помощи пластической хирургии.

Мускульный морфотип. Мускульный морфотип характерен большей частью для жителей Азии (Япония, Монголия, Средняя Азия и т.п.), а также для преставителей других морфотипов, у которых хорошо развиты мимические мышцы, а подкожно-жировая клетчатка - слабо. Старение лица при данном морфотипе проявляется преимущественно в нарушении пигментации, складчатости верхнего и нижнего века, выраженных носогубных складках, опущенных углах губ. В тоже время, кожа щек остается ровной и гладкой, а контуры овала лица - сохранны вплоть до глубокой старости.

Морфологические изменения кожи при старении.

В настоящее время накоплено много данных о возрастных морфологических изменениях в коже. Наиболее выраженные трансформации происходят в дерме. При физиологическом старении уменьшается количество и размеры фибробластов, гистиоцитов, тучных клеток. Снижается активность фибробластов по выработке коллагена и эластина — важных белков, составляющих аморфного вещества соединительной ткани. Сокращение фибробластов провоцирует нарастание дегенеративно-дистрофических процессов в соответствующих участках кожи. Снижается выработка коллагена, происходит атрофия коллагеновых волокон и снижение плотности расположения. Меняется состав коллагена, происходит постепенное замещение коллагена III типа, который насыщает кожу влагой и делает ее бархатистой. К 50-ти годам синтез коллагена III полностью прекращается. Количество и качество эластиновых волокон уменьшается, они становятся грубыми и начинают разрушаться. В самих фибробластах происходят деструктивные изменения, что приводит к накоплению неокисленных продуктов метаболизма.

Активизируется выработка коллагеназы и эластазы — ферментов, разрушающих коллаген и эластин. Главной причиной возрастного изме-нения соединительной ткани является увеличение синтеза коллагена I типа и снижение выработки коллагена III типа, нарушение соотношения «основное вещество — волокна». Нарушение этого соотношения связано со снижением концентрации гликозаминогликанов. Формируются тонкие морщины, а потом более глубокие.

Нарушения, происходящие в коже, затрагивают не только дермальный слой.

Этому процессу подвержен и эпидермис: истончаются все его слои, меняется цвет кожи за счет отражения света утолщенным роговым слоем. Кроме этого, уменьшается количество меланоцитов, а их гиперстимуляция УФ-лучами ведет к дисхромии, снижается регенерационная способность кожи.

Существенные изменения претерпевают и сосуды кожи: уменьшается количество вертикальных капиллярных петель в сосочковом слое. Изменение функциональной способности сальных и потовых желез приводит к сухости, нарушению барьерной функции кожи [8,9].

К сожалению, **старение кожи,** как и всего организма, процесс необратимый. Так уж устроена наша природа. Кожу нашего тела мы большую часть времени прячем под одеждой, защищая ее тем самым от вредных воздействий окружающей среды, а кожа лица остается незащищенной практически всегда. И, как это ни печально, но все мы рано или поздно обнаруживаем у себя эти самые первые **признаки старения,** которые, в первую очередь, проявляются на нашей коже. Как известно, кожа лица по своей структуре значительно отличается от остального кожного покрова, являясь гораздо тоньше и уязвимее.

Еще в 70е годы прошлого века были впервые опробованы методы борьбы с признаками старения при помощи гиалуроновой кислоты. Название «гиалуроновая кислота» было дано этому веществу в 1934 г. К. Мейером (K. Meyer) и Дж. Палмером (J. Palmer), которые впервые выделили его из стекловидного тела глаза коровы. Название происходит от греч. hyalos – стекловидный и «уроновая кислота», составной части этого полисахарида. Молекулярная масса природного полисахарида составляет 10000 кДа. Гиалуроновая кислота представлена практически во всех тканях. Содержание в коже составляет 0,5 мг/г в дерме и 0,1 мг/г – в эпидермисе. Синтез гиалуроновой кислоты осуществляется на внутренней поверхности плазматической мембраны фибробластов с помощью ферментов гиалуронатсинтетаз, представленных тремя белками с разной синтетической активностью. Гиалуроновая кислота уникальна благодаря своим физико-химическим свойствам. Она представляет собой полисахарид, содержащий гидрофобные и гидрофильные участки, высокомолекулярная гиалуроновая кислота в растворе приобретает пространственную структуру в виде закрученной ленты. Гиалуроновая кислота способна связывать и удерживать за счет водородных связей большое количество воды (до 200–500 молекул), при этом, чем выше молекулярная масса гиалуроновой кислоты, тем больше влаги она притягивает. Эта способность не изменяется даже при уменьшении концентрации воды в окружающем пространстве. Распределение полисахаридов в дермальном и эпидермальном слоях изменяется с возрастом. Они уменьшаются в эпидермисе, по периферии коллагеновых волокон, а в сосочковом слое дермы напротив – увеличиваются. Внеклеточная основа кожи состоит, прежде всего, из гиалуроновой кислоты. Описанные изменения со стороны основного вещества дермы приводят к уменьшению гидратации, тургора и эластичности кожи. Гиалуроновая кислота способна образовывать вязкий гель, который обеспечивает тургор тканей и нормальное протекание физиологических процессов в клетках и межклеточном пространстве (обмен веществ, межклеточные взаимодействия, регенерация тканей и т.

д.). Свойство гиалуроновой кислоты удерживать воду приводит к отеку в основной субстанции и способности проникновения водорастворимых веществ. Гиалуроновая кислота обладает также детоксикационными свойствами. Наличие гидрофильных и гидрофобных участков в цепи гиалуроновой кислоты формирует особую пространственную структуру с ячейками разного размера, которые способны задерживать крупные молекулы, в том числе токсины [5, 6, 13]. В процессе старения гиалуроновая кислота подвергается качественным и количественным изменениям. Однако единого мнения по этим вопросам нет. Не вызывает сомнений вывод о снижении биодоступности гиалуроновой кислоты, как за счет снижения синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты, так и за счет ее связанной фракции. Необратимое связывание гиалуроновой кислоты с рецепторами приводит к истощению рецепторопосредованной стимуляции клеток, в частности, фибробластов – главных «реставраторов» кожи.

При старении гиалуроновая кислота более плотно связывается с тканями. У младенцев с тканями ассоциированы 7 % гиалуроновой кислоты, в то время как это количество увеличивается до 23 % в увядающей коже. Кроме того, с возрастом гиалуроновая кислота накапливается в более глубоких слоях кожи. В эпидермисе с возрастом ее количество существенно снижается, что приводит к сухости. Уменьшение уровня гиалуроновой кислоты на протяжении старения приводит к усыханию экстрацеллюлярной субстанции и снижению ее вязкости, понижая относительную диффузию ионов и макромолекул из крови в ткани, что считается существенным фактором возникновения сухости старческой кожи [1-3] .

Все препараты на основе гиалуроновой кислоты, применяемые в косметологии, являются монофазными и не обеспечивают anti-age эффекта в полной мере, обеспечивая, по сути, лишь дополнительное увлажнение кожи.

Препарат нового поколения Hyalual® (Гиалуаль) имеет в своем составе уникальную запатентованную формулу гиалуроновой кислоты, усиленную сукцинатом (натриевой солью янтарной кислоты), благодаря которой реализуется действие на разные патогенетические механизмы старения кожи и достигается мощный комплексный anti-age эффект от процедуры: гиалуроновая кислота устраняет обезвоживание кожи, увлажняя ее за счет пополнения дефицита гиалуроновой кислоты в тканях, а также стимулирует пролиферацию фибробластов, усиливая эндогенный синтез гиалуроновой кислоты и коллагеновых волокон. За счет этого поддерживается нормальный уровень увлажнения и тонус кожи. Натриевая соль янтарной кислоты (сукцинат натрия) обеспечивает мощный восстановительный и антиоксидантный эффекты, эффективно блокирует свободные радикалы, обеспечивает влияние на процессы обмена веществ в коже: усиливает клеточное и тканевое дыхание, транспорт ионов, синтез белка, а также мощную стимуляцию производства энергии (АТФ).

Методика применения препарата Hyalual® называется **редермализация** (Re — восстановление, derma — основной слой кожи, который отвечает за процесс омоложения.

Основная цель редермализации:

• реконструкция и укрепление дермы (за счет усиления метаболических процессов и восстановления основного вещества);

• стимуляция репаративных процессов;

• восстановление клеточного метаболизма;

• оксигенация кожи;

• увеличение энергетического потенциала клеток;

• восстановление гидробаланса дермы;

• активация микроциркуляции (повышение вазомоторной активности сосудов, уменьшение стаза крови);

• создание оптимальной физиологической среды для клеток кожи.

На рынке представлена целая линейка препарата «Гиалуаль», которая состоит из различных концентраций и дозировок. «Гиалуаль» произведен в соответствии со стандартами GMP, что дает большие преимущества по сравнению с другими препаратами, гарантирует безопасность и эффективность. Благодаря уникальному сочетанию сукцината с гиалуроновой кислотой, препарат действует на три основных звена патогенеза старения.

Показания к редермализации:

• профилактика хроно - и фотостарения;

• профилактика раннего старения кожи, вызванного стрессом (курение, прием лекарственных препаратов, проживание в мегаполисах);

• коррекция возрастных изменений кожи (морщины, обезвоженность, гипотония, атония кожи);

• кожа после перенесенной угревой болезни;

• физиологическая подготовка кожи к контурной пластике;

• подготовка кожи к пластическим операциям, глубоким и срединным пилингам;

• реабилитация после агрессивных воздействий на кожу (химических и механических).

Цель: изучить влияние комбинированного препарата гиалуроновой кислоты Hyalual® на признаки старения кожи у лиц различных возрастов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 126 человек, которым были проведены процедуры препаратом Hyalual® (Гиалуаль) в рамках реализации антивозрастной программы. Нами были отобраны лица в возрасте от 30 до 65 лет. Следует отметить, что среди них 46 находились в периоде пременопаузы и менопаузе, когда признаки старения кожи начали себя проявлять с большей очевидностью. Показаниями к проведению процедур были признаки фото- и физиологического старения кожи, которые выражались в сухости кожи, появлении морщин, значительном снижении тургора и эластичности кожи, а у лиц старше 50 лет – наличие глубоких морщин, птоза, сосудистой сетки, пигментаций. У 78 человек процедура проводилась папульной техникой, а у 48 – сочетались папульная и линейная техники и дополнительно были назначены процедуры профессионального ухода за кожей лица и массажа лица.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Процедуры выполнялись 1 раз в 2 недели, в среднем каждому человеку было проведено от 3 до 6 процедур (согласно протоколам лечения). Существенный эффект наблюдался уже после первой процедуры и устойчиво закреплялся после второй. Все последующие введения препарата проводились с целью поддержания полученного результата, который выражался в уменьшении количества мелких морщин, некотором сглаживании крупных, улучшении цвета кожи, повышении тургора кожи. Более старшей возрастной группе (от 45 до 65 лет) проводились поддерживающие процедуры через каждые 3 месяца в количестве 2 – 3. Следует отметить, что процедуры переносились хорошо. Из осложнений некоторые пациентки отмечали точечные гематомы, которые исчезали в течение 4-5 дней, отечность кожи вокруг глаз в течение 2-3 дней. 119 человек были довольны результатом от проведенного курса процедур и продолжили лечение через определенный врачом период времени.

ВЫВОДЫ

Методика редермализации комбинированным препаратом Hyalual® является научно обоснованным и удобным средством в реализации антивозрастной программы, так как влияет на все звенья патогенеза старения кожи. Также возможно его использование как средства для профилактики фото- и хроностарения кожи лица и тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич И.П. Акне и розацеа / И.П. Адаскевич. – СПб.: Ольга, 2000. – 132 с.
2. Аравийская Е.Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности / Е.Р. Аравийская // Лечащий врач. – 2003. – № 4-6. – С. 18-20.
3. Ахтямов С.Н. Подходы к терапии акне в практике дерматокосметолога / С.Н. Ахтямов // Вестник последипл. мед. обр. – 2003. – № 3-4. – С. 71-73.
4. Болотная Л.А. Современные подходы в лечебной тактике при угревой болезни / Л.А. Болотная, И.М. Сербина, Ю.С. Овчаренко // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 276. – С. 45-46.
5. Деркач Н.Н. О возможности коррекции некоторых биохимических процессов в коже при старении / Н.Н. Деркач, М.И. Коржов, В.И. Коржов // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 3. – С. 45-59.
6. Лопатина Н. Современные тенденции биоревитализации / Н. Лопатина // Вестн. эстетич. медицины. – 2008. – №1.– С. 34-36.
7. Лучина Е.Н. Патогенетическое обоснование использования мезотерапии в лечении больных акне : автореф. дис. на соиск. учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / Е.Н. Лучина. – СПб., 2008. – 21 с.
8. Мирошниченко О.И. Редермализация и постакне / О.И. Мирошниченко // Нувель Эстетик. – 2011. – № 1 (65). – С. 14-15.
9. Самгин М.А. Современный взгляд на воспаление при акне / М.А. Самгин, С.А. Монахов // Вестн. дерматол. и венерол. – 2003. – № 6. – С. 48-49.
10. Финци И. Использовать пилинг или лазерное лечение угревых рубцов и гиперпигментации / И. Финци, Х. Каплан, М. Ландау // Междунар. мед. журн. – 2000. – № 3. – С. 272-275.
11. Строителев В. Гиалуроновая кислота в медицинских и косметических препаратах / В. Строителев, И. Федорищев // Косметика и медицина. – 2000. – № 3. – С. 21-30.

REFERENCES

1. Adaskevich I.P. Akne i rozatsea. – SPb. : Olga, 2000. – 132 s.
2. Araviyskaya E.R. Sovremennyiy vzglyad na lechenie akne: sostoyanie problemyi i novyie vozmozhnosti // Lechaschiy vrach. – 2003. – No. 4–6. – S. 18–20.
3. Ahtyamov S.N. Podhodyi k terapii akne v praktike dermatokosmetologa // Vestnik posledipl. med. obr. – 2003. – No. 3-4. – S. 71–73.
4. Bolotnaya L.A., Serbina I.M., Ovcharenko Yu.S. Sovremennyie podhodyi v lechebnoy taktike pri ugrevoy bolezni // Novosti meditsinyi i farmatsii. – 2009. – No. 276. – S. 45-46.
5. Derkach N.N., Korzhov M.I., Korzhov V.I. O vozmozhnosti korrektsii nekotoryih biohimicheskih protsessov v kozhe pri starenii // Ukr. zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. – 2009. – No. 3. – S. 45-59.
6. Lopatina N. Sovremennyie tendentsii biorevitalizatsii // Vestn. estetich. meditsinyi. – 2008. – No.1.– S. 34-36.
7. Luchina E.N. Patogeneticheskoe obosnovanie ispolzovaniya mezoterapii v lechenii bolnyih akne: avtoref. dis. na soisk. uchen. stepeni kand. med. nauk: spets. 14.00.11 «Kozhnyie i venericheskie bolezni». – SPb., 2008. – 21 s.
8. Miroshnichenko O.I. Redermalizatsiya i postakne // Nuvel Estetik. – 2011. – No. 1 (65). – S. 14-15.
9. Samgin M.A., Monahov S.A. Sovremennyiy vzglyad na vospalenie pri akne // Vestn. dermatol. i venerol. – 2003. – No. 6. – S. 48-49.
10. Fintsi I., Kaplan H., Landau M. Ispolzovat piling ili lazernoe lechenie ugrevyih rubtsov i giperpigmentatsii // Mezhdunar. med. zhurn. – 2000. – No. 3. – S. 272-275.
11. Stroitelev V., Fedorischev I. Gialuronovaya kislota v meditsinskih i kosmeticheskih preparatah // Kosmetika i meditsina. – 2000. – No. 3. – S. 21-30.
12. Sharmazan S.I., Kaliuzhna L.D. Stymuliuvannia reparatyvnykh protsesiv shkiry shliakhom zastosuvannia kombinatsii suktsynatu ta hialuronovoi kysloty // Medix. Anti-Aging. – 2011. – No. 1(19). – S. 57-58.

12. Шармазан С.І. Стимулювання репаративних процесів шкіри шляхом застосування комбінації сукцинату та гіалуронової кислоти / С.І. Шармазан, Л.Д. Калюжна // Medix. Anti-Aging. – 2011. – № 1(19). – С. 57-58.

13. Опыт междисциплинарного подхода к терапии и косметологической реабилитации кожи пациентов с угревой болезнью / Я.А. Юцковская, А.Д. Юцковский, Е.В. Маслова, Н.Б. Метляева // Вестн. дерматол. и венерол. – 2005. – № 2. – С. 32-35.

14. Acne vulgaris: a disease of Western civilization / L. Cordain, S. Lindeberg, M. Hurtado et al. // Arch. Dermatol. – 2002. – Vol. 138, No. 12. – P. 1584-1590.

15. Lokeswar V., Selzer M. Differences in hyaluronic acid-mediated functions and signaling in arterial, microvessel and vein-derived human endothelial cells / V. Lokeswar, M. Selzer // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275, No. 36. – P. 27641-27649.

13. Yutskovskaya Ya.A., Yutskovskiy A.D., Maslova E.V., Metlyaeva N.B. Opyit mezhdistsiplinarnogo podhoda k terapii i kosmetologicheskoy reabilitatsii kozhi patsientov s ugrevoy boleznyu // Vestn. dermatol. i venerol. – 2005. – No. 2. – S. 32-35.

14. Cordain L., Lindeberg S., Hurtado M. et al Acne vulgaris: a disease of Western civilization // Arch. Dermatol. – 2002. – Vol. 138, No. 12. – P. 1584-1590.

15. Lokeswar V., Selzer M. Differences in hyaluronic acid-mediated functions and signaling in arterial, microvessel and vein-derived human endothelial cells // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275, No. 36. – P. 27641-27649.

РАЦІОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ВІКОВИХ ЗМІН ШКІРИ ОБЛИЧЧЯ

Татузян Є.Г.,
Біловол А.М.,
Ткаченко С.Г.

Харківський національний медичний університет

Резюме. *Розглянуто типи старіння, патогенез вікових змін шкіри, представлена можливість корекції ознак фото- та хроностаріння за допомогою методики редермалізації.*

Ключові слова: *старіння, зморшки, колагенові волокна, еластинові волокна, гіалуронова кислота, редермалізація.*

RATIONAL THERAPY OF AGE-RELATED CHANGES OF SKIN

Tatuzyan E.G.,
Belovol A.N.,
Tkachenko S.G.

Kharkiv National Medical University

Abstract. *Considered the types of aging, the pathogenesis of age-related skin changes, presents the possibility of correction of the signs of photo - aging by using techniques redermalization.*

Key words: *aging, wrinkles, collagen fibers, elastin fibers, hyaluronic acid, redermalization.*

Об авторах:

Татузян Евгения Геннадьевна – ассистент кафедры дерматологии, венерологии и медицинской косметологии ХНМУ, tatuzyan@rambler.ru.

Беловол Алла Николаевна – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедры дерматологии, венерологии и медицинской косметологии ХНМУ, 22alla66@mail.ru.

Ткаченко Светлана Геннадиевна – кандидат. мед. наук, доцент кафедры дерматологии, венерологии и медицинской косметологии ХНМУ, svetmail@mail.ru.

УДК.: 616.517+616.341+616-07-08

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЛЮТЕНОВОЙ ЭНТЕРОПАТИЕЙ

Яссер Халед Абдель Карим Масадех

ГУ "Крымский Государственный медицинский Университет имени С.И. Георгиевского"

Резюме.*В результате клинико-лабораторного скриннингового обследования 128 больных псориазом у 36 (28,1 %) выявлена глютенчувствительная энтеропатия. Для обследования и лечения таких больных разработан комплекс клинико-иммуно-морфологических критериев диагностики и алгоритм терапии.*

Ключевые слова*: псориаз, глютеновая энтеропатия, диагностика, лечение.*

ВСТУПЛЕНИЕ

На сегодняшний день проблема псориаза остается актуальной в Украине и в мире в целом. Только в Украине болеют около 1,5 млн человек, а это почти 3% от всего населения. Из года в год численность впервые выявленных больных псориазом растет. Наблюдается тенденция к омоложению контингента этих больных. Актуальность проблемы псориаза определяется также рефрактерным течением процесса и наличием тесной связи с соматической патологией [1, 6, 8].

Разносторонние исследования различных аспектов псориатической болезни выдвинули другую приоритетную точку зрения, согласно которой, псориаз является аутоиммунным заболеванием с первичным вовлечением в процесс системы Т-лимфоцитов и вторичной активацией пролиферации кератиноцитов. Существующие в настоящее время данные о нарушениях иммунной системы при псориазе свидетельствуют, что дисбаланс в системе клеточного и гуморального звена иммунитета, той или иной степени выраженности, сопровождают псориаз на всех стадиях развития заболевания [6, 7, 11].

Глютеновая энтеропатия (ГЭП) (синонимы – глютенчувствительная целиакия, целиакия) - заболевание тонкой кишки, обусловленное иммунным ответом на растительный белок - глютен. Несмотря на совершенствование диагностических методов, ГЭП среди болезней органов пищеварения продолжает оставаться одним из наиболее трудно диагностируемых заболеваний. Детальное исследование антител различной специфичности открывает новые направления в исследовании иммунных механизмов развития ГЭП и позволит конкретнее трактовать патогенетические особенности развития аутоиммунных процессов при данной патологии, что делает проблему весьма актуальной [2, 3].

Важное значение в поддержании и рецидивировании дерматоза придают нарушениям функции гепатобилиарной системы,

поскольку патология печени и желчных путей может инициировать и усугублять выраженность эндотоксикоза, воспаления, иммунный дисбаланс, поддерживает нарушения процессов регенерации во всех системах в целом, в коже в частности [4, 5, 9, 10].

Учитывая рост заболеваемости псориазом и глютеновой энтеропатии, сходство в патогенезе, а именно: аутоиммунный механизм с формированием Т-клеточного иммунного ответа, пролиферацией эпидермоцитов и энтероцитов соответственно, представляется весьма интересным изучение их взаимосвязи и влияния на течение заболеваний.

Цель исследования – повышение эффективности терапии больных псориатической болезнью, ассоциированной с глютеновой энтеропатией на основе разработки комплекса клинико-иммуно-морфологических критериев диагностики и алгоритма лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 128 больных с диагностированным бляшечным псориазом в прогрессирующей стадии, легкой, средней и тяжелой степени тяжести, с индексом PASI от 3 до 27 баллов.

Определение антиглиадиновых антител (АГА) класса IgA и IgG проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном иммуноферментном анализаторе, в качестве исследуемого биологического материала использовалась сыворотка пациента, полученная путем тщательного центрифугирования (3000-5000 об/мин не менее 10 минут). Антитела к эндомизию (ЭМА) IgA определяли методом непрямой флюоресценции, используя реактивы фирмы «IMMCO Diagnostics» (США), где применены препараты срезов пищевода обезьян. В каждое определение включали положительный и отрицательный контроль Результат считали отрицательным, если титр антител был меньше 1:20, и положительным - в титре 1:40 и выше.

По показаниям пациентам проводили фиброгастродуоденоскопию с последующим иммуногистохимическим исследованием биоптата слизистой двенадцатиперстной кишки.

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «MedStat» (серийный №MS0011) ДНПП ООО «Альфа», г. Донецк.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая результаты нашего наблюдения, диагностики и лечения 128 больных псориазом, среди которых с помощью скринингового теста с АГА IgA, выделено 28,1% пациентов с позитивными титрами АГА выше референтных значений (более 40 ед/мл). Вторым этапом диагностики проведена более специфическая реакция по выявлению ГЭП с антителами к эндомизию с преобладанием высоких титров у больных псориазом тяжелой степени тяжести. Для всех 36 пациентов с позитивными титрами АГА и ЭМА проведен 3-й этап диагностики – фиброгастродуоденоскопия с эндоскопическими диагностическими признаками ГЭП. 4-й этап – морфологическое исследование, которое является «золотым стандартом» диагностики стадийности ГЭП в слизистой ДПК, проведен с использованием иммунногистохимических реакций и определением количества и локализации клеток воспалительного инфильтрата, обеспечивающих местную клеточную и гуморальную иммунную реакцию, а также пролиферативную активность энтероцитов. Аналогичные реакции проведены и в коже для подтверждения взаимосвязи коморбидных заболеваний псориаза и ГЭП.

При анализе 36 гистологических препаратов из слизистой ДПК полученные результаты позволили выделить три гистологические стадии ГЭП соответственно классификации Marsh [12]. В 17 случаях обнаружены признаки хронического дуоденита слабой активности с наличием межэпителиальных лимфоцитов и сохранением структуры ворсин (инфильтративная стадия). Из них у 14 пациентов была средняя

степень тяжести псориаза и 3 пациента с тяжелой степенью тяжести псориаза. В 12 случаях отмечалась гиперпластическая стадия ГЭП, при которой изменялась архитектоника ворсинок с пролиферацией эпителия крипт. В 7 случаях обнаружена атрофическая стадия ГЭП с очаговой и диффузной атрофией ворсин, наличием выраженной лимфоидной инфильтрации в собственной пластинке слизистой ДПК.

На основе выполненного алгоритма диагностики создан алгоритм терапевтичеких мероприятий, связанный, прежде всего, с назначением безглютеновой диеты на фоне стандартной терапии псориаза и адьювантной терапии (препараты Креон и Линекс, кортикостероид топического действия Буденофальк). Учитывая клинический эффект в течение определенных сроков исследования: через 3 месяца лечения, через 6 месяцев и через год после начала лечения имеет место коррекция назначения безглютеновой диеты и стандартного и адьювантного лечения. Больным, у которые через 6 месяцев лечения клинический эффект не наблюдается, присоединяли коротким курсом топический глюкокортикостероид. Все применяемые этапы диагностики и лечения отображены на рис. 1.

Рисунок 1. Схема диагностического и лечебного алгоритмов у больных псориазом.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проводимое лечение, направленное на элиминацию из диеты этиотропного антигена - глиадина, и применение в тяжелых рефрактерных случаях топического глюкокортикостероида, способствовало снижению частоты выявления и уменьшению концентрации антител у больных псориазом, ассоциированным с ГЭП. Безглютеновая диета больных псориазом, ассоциированным с ГЭП корригирует выявленные иммуннологические, морфологические нарушения и обеспечивает положительный клинический эффект у всех больных псориазом как с непереносимостью глютена, так и в ассоциации с ГЭП у 80,5% пациентов. У больных с тяжелым рефрактерным течением ГЭП и псориатической болезни (19,5%) применение топического стероида стабилизировало клинические проявления и частоту последующих рецидивов, что позволяет рекомендовать предложенный диагностический и лечебный алгоритм в протокол обследования и лечения таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрашко Ю. В. Імунобіологічна терапія блокатором ФНО-α: новий стандарт лікування псоріазу із середньотяжким та тяжким перебігом / Ю. В. Андрашко // Український журнал дерматології, венерології та косметології. – 2008. – No. 2. – С. 35-36

2. Бельмер, С.В. Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике / С.В.Бельмер, Т.В. Гасилина // Лечащий врач. Педиатрия. – 2012. – № 8. – С. 56-60.

3. Вохмянина, Н.В. Современное представление о целиакии / Н.В. Вохмянина. – СПб. : Изд-во СПбГМУ ; Тверь : Триада, 2009. – 152 с.

4. Дащук А.М. Псориаз и патология гепатобилиарной системы / А.М. Дащук, В.А. Чипиженко, Л.И. Черникова, Н.А. Пустовая, И.Н.Гончарова // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и ВИЧ/СПИД инфекции, (посвящен 90-летию со дня рождения профессора Б.А. Задорожного), Харьков, 2013г. – С.23-25.

5. Загритдинова Р. М. Функциональные нарушения гепатобилиарной системы убольных псориазом и возможности их коррекции / Р. М. Загритдинова, М. А.Филимонов, В. В. Трусов и др. // Вестник дерматологии и венерологии. –2006. – № 3. – С. 11-14.

6. Каленська О. В. Псоріаз: етіологія, патогенез, клініко-морфологічна картина, принципи лікування / О. В. Каленська,

REFERENCES

1. Andrashko Ju. V. Imunobiologichna terapija blokatorom FNO-α: novij standart likuvannja psoriazu iz seredn'otjazhkim ta tjazhkim perebigom // Ukraïns'kij zhurnal dermatologiï, venerologiï ta kosmetologiï. – 2008. – No. 2. – S. 35-36.

2. Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Celiakija: ishody i novye podhody k diagnostike // Lechashhij vrach. Pediatrija. – 2012. – № 8. – S. 56–60.

3. Vohmjanina, N.V. Sovremennoe predstavlenie o celiakii – SPb. : Izd-vo SPbGMU ; Tver' : Triada, 2009. – 152 s.

4. Dashhuk A.M., Chipizhenko V.A., Chernikova L.I., Pustovaja N.A., Goncharova I.N. Psoriaz i patologija gepatobiliarnoj sistemy // Sbornik nauchnyh trudov «Aktual'nye voprosy dermatologii, venerologii i VICh/SPID infekcii, (posvjashhen 90-letiju so dnja rozhdenija professora B.A. Zadorozhnogo), Har'kov, 2013g. – S.23-25.

5. Zagritdinova R. M., Filimonov M. A., Trusov V. V. i dr. Funkcional'nye narushenija gepatobiliarnoj sistemy ubol'nyh psoriazom i vozmozhnosti ih korrekcii // Vestnik dermatologii i venerologii. – 2006. – № 3. – S. 11-14.

6. Kalens'ka O. V., Kalens'ka V., Kurik O. G. Psoriaz: etiologija, patogenez, kliniko-morfologichna kartina, principi likuvannja // Ukraïns'kij zhurnal dermatologiï, venerologiï ta kosmetologiï. – 2009. – № 3. – S. 5-9.

Л. В. Каленська, О. Г. Курик // Український журнал дерматології, венерології та косметології. – 2009. – № 3. – С. 5-9.

7. Катунина О.Р. Морфофункциональная организация лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей и её роль в иммунных реакциях /О.Р. Катунина // Архив патологии. – 2011. – № 5. – С. 40-43.

8. Коляденко В. Г. Оцінка якості життя хворих на псоріаз у процесі лікування препаратом "дайвобет" / В. Г. Коляденко, В. В. Короленко // Український журнал дерматології, венерології та косметології. – 2009. – No. 1. – С. 13-15.

9. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Топычканова Е.П. Системная воспалительная реакции и явления дислипидемии при псориазе / Н.В. Кунгуров, Н.Н. Филимонкова, Е.П. Топычканова // Фундаментальные исследования. –2013. – № 9. – С. 188-194.

10. Кутасевич Я. Ф. Терапевтическая эффективность и переносимость лефлуномида в лечении кожных проявлений псориаза и псориатического артрита / Я. Ф. Кутасевич, И. А. Олейник // Український ревматологічний журнал. – 2010. – No. 4. – С. 37-41.

11. Emerging therapies for the treatment of psoriasis / M. Patel, A. Day, R. B. Warren, A. Menter // Dermatology and therapy. – 2012. – Vol. 2, No. 1. – P. 16.

12. Marsh M.N. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity / M.N. Marsh, P.T. Crowe // Baillieres Clin. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 9, № 2. – P. 273 - 293.

7. Katunina O.R. Morfofunkcional'naja organizacija limfoidnoj tkani, associirovannoj s kozhej i ejo rol' v immunnyh reakcijah // Arhiv patologii. – 2011. –№ 5. –S. 40-43.

8. Koljadenko V. G., Korolenko V. V. Ocinka jakosti zhittja hvorih na psoriaz u procesi likuvannja preparatom "dajvobet" // Ukraïns'kij zhurnal dermatologiï, venerologiï ta kosmetologiï. – 2009. – No. 1. – S. 13-15.

9. Kungurov N.V., Filimonkova N.N., Topychkanova E.P. Sistemnaja vospalitel'naja reakcii i javlenija dislipidemii pri psoriaze // Fundamental'nye issledovanija. – 2013. – № 9. – S. 188-194.

10. Kutasevich Ja. F. Terapevticheskaja jeffektivnost' i perenosimost' leflunomida v lechenii kozhnyh projavlenij psoriaza i psoriaticheskogo artrita // Ukraïns'kij revmatologichnij zhurnal. – 2010. – No. 4. – S. 37-41.

11. Patel M., Day A., Warren R. B., Menter A. Emerging therapies for the treatment of psoriasis // Dermatology and therapy. – 2012. – Vol. 2, No. 1. – P. 16.

12. Marsh M.N., Crowe P.T. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity // Baillieres Clin. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 9, № 2. – P. 273– 293.

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНУ ХВОРОБУ, АСОЦІЙОВАНУ З ГЛЮТЕНОВОЮ ЕНТЕРОПАТІЄЮ

Яссер Халед Абдель Карім Масадех

ДЗ "Кримський державний медичнй університет імені С.І.Георгієвського"

Резюме. *В результаті клініко-лабораторного скринінгове обстеження 128 хворих на псоріаз у 36 (28,1%) виявлено глютенчутливу ентеропатію. Для обстеження та лікування таких хворих розроблений комплекс клініко-імуно-морфологічних критеріїв діагностики та алгоритм терапії.*

Ключові слова: *псоріаз, глютенова ентеропатія, діагностика, лікування.*

DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIATIC DISEASE ASSOCIATED WITH GLUTEN ENTEROPATHY

Yasser Khaled Abdel Karim Masadeh

SI «Crimean State Medical University named after S.I.Georgievski»

Abstract. *As a result of clinical and laboratory skrinningsurvey of 128 psoriasis patients in 36 (28.1%) were gluten enteropathy. For examination and treatment of these patients developed a set of clinical and immuno-morphological criteria for the diagnosis and treatment algorithm.*

Key words: *psoriasis, gluten enteropathy, diagnosis and treatment.*

Об авторе:

Яссер Халед Абдель Карим Масадех – аспирант кафедры кафедры кожных и венерических болезней, ГУ "Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского", dr.yasermasadeh@yahoo.com

ИОСИФ СЕМЕНОВИЧ СЫЦЯНКО – СОЗДАТЕЛЬ И РУКОВОДИТЕЛЬ ПЕРВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА В ХАРЬКОВЕ

А.Е. Карпенко

ООО «Доктор Алекс ЛТД»

Резюме. *В статье публикуются данные о жизни харьковского врача И. С. Сыцянко, впервые применившим методы электротерапии при нейросифилисе в созданном им Лечебном физико-механическом институте.*

Ключевые слова: *И.С.Сыцянко, Лечебный физико-механический институт, нейросифилис.*

В 1977 г. ГУ „Інститут дерматологи и венерологи НАМН Украины" переехал из купеческого особняка по ул.Маркса , где делил площадь и больных с областным кожно-венерологическим диспансером, на ул.Чернышевскую 7/9. Во вновь обретенном здании после 1917 года всегда располагались медицинские учреждения: больница Красного Креста (были надстроены два этажа) , затем 29-я сов.больница, институт переливания крови, институт неотложной хирургии, ожоговый центр и уже 37 лет в этом здании обитает Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины.

Но кто построил это здание? Для каких нужд? Большинству современников неведомо.

Славу и известность харьковской медицины делали десятки врачей, имена которых некогда были широко известны, но сегодня их мало кто помнит. Официальная историография в дни юбилеев неукоснительно вспоминает таких выдающихся деятелей медицинской науки работавших в Харькове: микробиолога И.И.Мечникова, патолога Д.Ф.Лямбля, хирургов В.Ф.Грубе, Н.П.Тринклера, акушера И.П.Лазаревича, офтальмолога Л.Л.Гиршмана, физиолога В.Я.Данилевского, анатома В.П.Воробьева и некоторых других.

Незаслуженно забыто имя пионера электротерапии в Харькове доктора медицины Иосифа Семеновича Сыцянко; больше двадцати лет он развивал это направление, был одним из самых активных членов Харьковского медицинского общества, и одновременно – успешным предпринимателем. Именно благодаря его усилиям было сооружено здание по улице Чернышевской для его лечебницы, позднее (1884) трансформированной в Лечебный физико-механический институт. И это был полноценный институт, где не только с успехом разрабатывались и применялись методы электротерапии для лечения больных неврологического профиля в т.ч. и сифилиса нервной системы, но и имелось собственное производство – мастерская по производству аппаратов для электротерапии.

Лечебный физико-механическій інститут
д-ра Сыцянко
г.Харьков, Чернышевская улица
Лечение гидропатіей, электричеством, сгущенным, разрѣженным и озонированным воздухом, пульверизаціей, кислородом, духовыми, ароматическими электрическими ваннами, массажем,гимнастикой и проч. Для помѣщенія больных имѣется 16 хорошо меблированных нумеров. Плата за леченіе, комнату и обѣд 12-30 руб. в недѣлю. Подробности письменно.

Общероссийский еженедельник «Врач», 1885, №49.

Иосиф Семенович Сыцянко (1824-1886) родился в Витебской губернии. В 1851 г. окончил медицинский факультет Московского университета, был удостоен степени лекаря cum eximia laude. В 1856 г.после защиты диссертации «De febris intermitentis curatio» получил степень доктора медицины. В 1863 г. по объявлении доцентуры в Харьковском университете вакантной, Сыцянко был единогласно избран на должность доцента, а в 1864 г. утвержден в ней попечителем учебного округа. Приняв на себя эту должность, он стал энергично вести теоретическое и в особенности практическое преподавание электротерапии. К концу 1865 г. Сыцянко подготовил методические рекомендации для студентов по электротерапии, описал 150 историй болезни и дал больным около 1800 сеансов. В течение своей преподавательской деятельности до 1884 г. Сыцянко читал ежегодно студентам 2-го и 3-го курсов теорию электротерапии и вел практические занятия со студентами 4-го и 5-го курсов в электротерапевтическом отделении неврологической клиники университета. Желая поставить преподавание электротерапии на высокий европейский уровень Иосиф Семенович неоднократно ходатайствовал о командировках за границу с целью ознакомления с известными электролечебными заведениями Запада. Стажировка в лучших клиниках Австрии, Пруссии, Северной Германии, Бельгии, Франции, Италии (1866, 1868,1878 гг.) позволила не только повысить уровень преподавания ЭТ в Университете, но и популяризировала методы физиотерапии как в медицинской среде, так и у пациентов неврологической клиники.

И.С. Сыцянко регулярно выступал с научными сообщениями и демонстрациями больных в ХМО, активно участвовал в дискуссиях, так в трудах VII съезда русских естествоиспытателей и врачей (1883) находим два доклада д-ра Сыцянко – «Об электрической реакции слуховых нервов» и «Упрощенные электролечебные снаряды». В 1884 г. он печатает статьи «Электрод-коммутатор» и «Девять случаев лечения белой опухоли посредством фарадизации мышц голени и бедра», в 1885 г. – еще две работы «Электротерапия в земской практике» и «Кабинетный аппарат для приготовления кислорода», в 1886 г. «О влиянии раздражения кожи на кровообращение». В архиве ХМО хранится протокол заседания общества от 10 ноября 1884 г., где И.С.Сыцянко приглашал коллег по обществу провести выездное заседание общества в его Лечебном физико-механическом институте «с целью осмотреть имеющиеся в нем лечебные приспособления», с той же целью он передал в библиотеку ХМО брошюру с описанием института и его возможностей и другие свои издания.

Благотворная деятельность на ниве народного здравоохранения была высоко оценена обществом: Иосиф Семенович неоднократно избирался членом Городской Думы, получил классный чин статского советника. Член ХМО с 1865 г., с 1866 г. по 1879 г. состоял членом ревизионной комиссии, а в 1871 г. избран казначеем и библиотекарем Общества. До переезда в Харьков И.С.Сыцянко состоял членом-корреспондентом Варшавского медицинского общества (1860), действительным членом Тамбовского статистического комитета (1861), действительным членом Московского общества врачей (1862), действительным членом Императорского Виленского медицинского общества (1863) .

19 июня 1886 г. харьковская газета «Южный край» и столичный еженедельник «Врач» сообщили: в Крыму умер бывший приват-доцент Харьковского университета д-р И.С.Сыцянко, 62 лет от роду. Так завершился земной путь блестящего педагога, прекрасного врача и успешного предпринимателя Иосифа Семеновича Сыцянко. А здания построенные им, по сей день служат харьковчанам. Кроме здания Института им был также сооружен жилой дом по ул. Мало-Сумской, 6 (теперь ул. Гоголя).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аржанов Н.П. Забытая история. Иосиф Сыцянко // Провизор. – 2005. – №20. – С.37-40.
2. Аржанов Н.П. Отцы и дети: Иосиф Сыцянко // Провизор. – 2006. – № 19-20. – С.47-50.
3. Медицинскій факультет Харьковскаго университета за первые 100 лѣт его существованія (1805 -1905) / Под ред.И.П.Скворцова и Д.И. Багалѣя. – Харьков: Типографія «Печатное Дѣло» кн..К.Н.Гагарина, 1905-1906.
4. Сыцянко І.С. Случаи из электротерапевтическаго отдѣленія клиники Харьковскаго университета // Военно-медицинскій журнал. – 1865. – Часть XCIV, декабрь. – Раздѣл «Смѣсь».– С.278-281.
5. Харьковское медицинское общество (1861-1911): Очерки его пятидесятилѣтней дѣятельности / Под ред.. С.Н.Игумнова. – Харьков: М.Зильберберг и сыновья, 1913. – 539 с.

REFERENCES

1. Arjanov N.P. Zabitaya istoriya. Iosif Sicianko // Provizor. – 2005. – N 20. – S. 37-40.
2. Arjanov N.P. Otci I deti: Iosif Sicianko // Provizor. – 2006. – N 19-20. – S. 47-50.
3. Medicynskii fakultet Harkovskago universiteta za pervye 100 let ego sushestvovaniya (1805-1905) / Pod red. I.P.Skvorcova i D.I.Bagaleya. – Harkov:Tipografiya “Pechatnoe Delo” kn..K.N.Gagarina, 1905-1906.
4. Sicianko I.S. Sluchai iz elektroterapevticheskago otdeleniya kliniki Harrkovskago universiteta // Voenno-medicinskiy jurnal. – 1865. – Chast XCIV, dekabr. – Razdel “Smes”. – S. 278-281.
5. Harkovskoe medicinskoe obshestvo (1861-1911): Ocherki ego piatidesiatiletney deyatelnosti / Pod red.. S.N.Igumnova. – Harkov:M.Zilberberg I synovya,1913. – 539 s.

ЙОСИП СЕМЕНОВИЧ СИЦЯНКО – ЗАСНОВНИК ТА КЕРІВНИК ПЕРШОГО КЛІНІЧНОГО ІНСТИТУТУ В ХАРКОВІ

Карпенко О.Є.

ООО «Доктор Алекс ЛТД», м. Харків.

Резюме. *В статті публікуються данні про життя харківського лікаря Й. С. Сицянко, який вперше застосував методи електротерапії при нейросифілісі у створеному ним Лікувальному фізико-механічному інституті.*

Ключові слова: *Й.С. Сицянко, Лікувальний фізико-механічний інститут, нейросифіліс.*

JOSEPH SEMENOVICH SICIANKO – FOUNDER AND CHIEF OF THE FIRST CLINICAL INSTITUTE IN KHARKOV

Karpenko A.E.

Doctor Alex LTD, c. Kharkov.

Abstract. *In this article is published personal data of doctor I. S. Sicianko, who have used methods of electrotherapy in case of neurosyphilis for the first time in his Physicomechanical therapeutic institute.*

Key words: *I. S. Sicianko, Physicomechanical therapeutic institute, neurosyphilis.*

Об авторе:

Карпенко Александр Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент, врач диагностического отделения ООО «Доктор Алекс ЛТД».

doctorOK@i.ua