

Акнекутан

Высокая эффективность

Акнекутан – инновационная оральная форма изотретиноина с экстрабиодоступностью (защищенная патентом технология LIDOSE®). Акнекутан обладает высокой эффективностью по отношению к тяжелым и резистентным формам акне.

Меньшее число побочных эффектов

Акнекутан – инновационная оральная форма изотретиноина с экстрабиодоступностью (LIDOSE®), которая позволяет уменьшить содержание неактивного изотретиноина в препарате, а значит, и снизить число местных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Большая доступность для пациентов

Акнекутан производится в соответствии с мировыми стандартами качества GMP, но при этом он дешевле обычных форм изотретиноина за счет инновационной технологии LIDOSE®, а значит – доступен для большего числа пациентов.

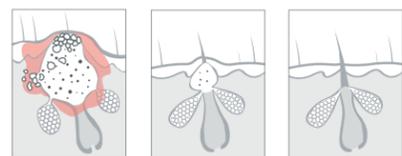


ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ №1/2010

РОДВ Российское общество дерматовенерологов

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал



Акнекутан – эффективный препарат для лечения тяжелых и резистентных форм акне. Выписывается по рецепту врача.



«ЯДРАН», Галенский Лабораторий, Хорватия. Российское представительство
г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, офис 3, 30, тел./факс: (495) 970-18-82, 970-18-83
www.jadran.ru

№1
2010



Учредители

Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Минздравсоцразвития России»



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

1'2010

научно-практический рецензируемый журнал

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» — рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 1924 году.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-28563 от 15.06.2007.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6
ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития России»,
редакция журнала
«Вестник дерматологии и венерологии»
тел.: (499) 785-20-96
e-mail: karamova@cnikvi.ru
менеджер по рекламе
тел.: (499) 785-20-21
e-mail: ershova@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

ООО «ДЭКС-ПРЕСС»
125167, Москва, 4-я ул. 8 Марта, д. 6а,
тел./факс: (495) 730 5352, 730 5317,
e-mail: info@dex.ru
Перепечатка материалов или их фрагментов
допускается только по согласованию с редакцией
в письменном виде.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 2 800 экз.

Отпечатано в типографии ЗАО «ТДДС-Столица-8».

Индекс для подписчиков — **72082**.

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России при защите кандидатских и докторских диссертаций.

Электронная версия журнала «Вестник дерматологии и венерологии» размещена на сайте Научной Электронной библиотеки.

Условия доступа к журналу можно найти на сайте www.elibrary.ru

Журнал «Вестник дерматологии и венерологии» включен в Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

А. А. КУБАНОВА

Заместитель главного редактора

В. А. САМСОНОВ

Ответственный секретарь

И. Н. ЛЕСНАЯ

Научный редактор

В. А. ВОЛНУХИН

Члены редакционной коллегии

А.А. БАКУЛЕВ	(Саратов)
В.В. ГЛАДЬКО	(Москва)
В.В. ДУБЕНСКИЙ	(Тверь)
Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ	(С.-Петербург)
А.М. ИВАНОВ	(С.-Петербург)
А.А. КУБАНОВ	(Москва)
Н.В. КУНГУРОВ	(Екатеринбург)
А.А. МАРТЫНОВ	(Москва)
А.И. НОВИКОВ	(Омск)
О.С. ПАНОВА	(Москва)
Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ	(Москва)
К.И. РАЗНАТОВСКИЙ	(С.-Петербург)
А.В. САМЦОВ	(С.-Петербург)
С.В. СИДОРЕНКО	(С.-Петербург)
Ю.К. СКРИПКИН	(Москва)
К.Н. СУВорова	(Москва)
Н.В. ФРИГО	(Москва)
И.Г. ШАКУРОВ	(Самара)

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Комментарий Главного внештатного специалиста по дерматовенерологии и косметологии Минздравсоцразвития России, директора Государственного научного центра дерматовенерологии, академика РАН А.А. Кубановой к приказам Минздравсоцразвития России от 27 января 2010 г. № 32 и № 30

4

REGULATORY DOCUMENTS

Comment from the Chief External Expert in Dermatology, Venereology and Cosmetology for the Russian Ministry for Public Health and Social Development, Director of the State Research Center for Dermatology and Venereology, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences A.A. Kubanova on orders issued by the Russian Ministry for Public Health and Social Development on January 27, 2010 under Nos. 32 and 30

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ

А.А. МАРТЫНОВ, Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ
Особенности оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю дерматовенерология в 2010 году

5

NORMATIVE AND LEGAL REGULATION

A.A. MARTYNOV, YU.I. MATUSHEVSKAYA
Particular features of rendering high-end medical aid in the dermatovenerology sector in 2010

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Е.В. ОРЛОВ, И.Г. ШАКУРОВ, Т.Б. МЕРКУЛОВА
Опыт пилотного проекта Самарской области по разработке новых подходов к последипломному образованию врачей-дерматовенерологов

10

HEALTH CARE AND EPIDEMIOLOGY

YE.V. ORLOV, I.G. SHAKUROV, T.B. MERKULOVA
New approaches to the postgraduate education for dermatologists and venereologists

И.Г. ШАКУРОВ, С.А. КОРЯКИН, Е.Д. КУЗНЕЦОВА, Р.К. КИРАСИРОВ
Распространенность инфекций, передаваемых половым путем, среди лиц, потребляющих психоактивные вещества

15

I.G. SHAKUROV, S.A. KORYAKIN, YE.D. KUZNETSOVA, R.K. KIRASIROV
STD prevalence among patients from guz samara regional narcology dispensary

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. КУБАНОВА, Д.В. ПРОШУТИНСКАЯ, Л.В. ТЕКУЧЕВА, И.Н. АВДИЕНКО
Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита

20

LITERATURE REVIEW

A.A. KUBANOVA, D.V. PROSHUTINSKAYA, L.V. TEKUCHEVA, I.N. AVDIYENKO
Integral approach to the external therapy of atopic dermatitis.

М.В. РОДИКОВ, В.И. ПРОКХОРЕНКОВ
Нейросифилис: от диагноза к лечению
Часть I. Эпидемиология, патогенез, клиника

28

M.V. RODIKOV, V.I. PROKHORENKOV
Neurosyphilis: from the diagnosis to treatment
Part i. The epidemiology, pathology and clinic

А.А. КУБАНОВА, А.А. КУБАНОВ, ДЖ.Ф. НИКОЛАС, Л. ПЬЮИГ, ДЖ. ПРИНЦ, О.Р. КАТУНИНА, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ
Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии

35

A.A. KUBANOVA, A.A. KUBANOV, J.F. NIKOLAS, L. PUIG, J. PRINCE, O.R. KATUNINA, L.F. ZNAMENSKAYA
Immune mechanisms of psoriasis. New strategies of biotherapy

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Применение препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии хронических дерматозов

48

MEDICAL TECHNOLOGIES

Use of Skin-Cap (activated zinc pyrithione) in the therapy of chronic dermatoses

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. КУБАНОВА, И.Н. ЛЕСНАЯ, Н.В. ФРИГО, Н.Л. КАГАНОВА, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, А.А. КУБАНОВ И ДР.
Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом

57

SCIENTTIFIC RESEARCHES

A.A. KUBANOVA, I.N. LESNAYA, N.V. FRIGO, N.L. KAGANOVA, L.F. ZNAMENSKAYA, A.A. KUBANOV AND OTHER
Molecular Markers In Forecasting The Clinical Efficacy Of Infliximab In Psoriasis Patients

Ш.И. ИБРАГИМОВ, Г.Т. МАНСУРОВА, У.А. МАМАТКУЛОВ, М.Р. МАХСУДОВ
Изучение взаимосвязи антигенов гистосовместимости и фенотипа N-ацетилирования у больных псориазом узбекской популяции

67

SH.I. IBRAGIMOV, G.T. MANSUROVA, U.A. MAMATKULOV, M.R. MAKHSUDOV
Studying of relationship of Histocompatibility antigens and N-acetylation phenotype in patients of Uzbek populations with psoriasis

А.А. КУБАНОВА, О.Р. КАТУНИНА
Иммунморфология и морфогенез очагов пораженной кожи при псориазе

70

A.A. KUBANOVA, O.R. KATUNINA
Immunomorphology and Morphogenesis of Affected Skin Foci at Psoriasis

М.Н. БОЛДЫРЕВА, Е.В. ЛИПОВА, Д.Ю. ТРОФИМОВ, Ю.Г. ВИТВИЦКАЯ, И.А. ГУСЬКОВА
Особенности биоты урогенитального тракта здоровых женщин репродуктивного возраста при исследовании методом ПЦР в режиме реального времени

80

M.N. BOLDYREVA, YE.V. LIPOVA, D.YU. TROFIMOV, YU.G. VITVITSKAYA, A. GUSKOVA
Particular characteristics of the urogenital tract biota in healthy women of child-bearing potential in real-time PCR studies

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

О.С. ПАНОВА, Е.И. ГУБАНОВА, Ю.Ю. ДЬЯЧЕНКО, М.Ю. РОДИНА, М.Х. КОЛИЕВА, Е.Е. РУМЯНЦЕВА
Влияние фракционного фототермолиза на биофизические параметры кожи. Проспективное клинико-инструментальное исследование

85

AESTHETIC MEDICINE

O.S. PANOVA, YE.I. GUBANOVA, YU.YU. DIYACHENKO, M.YU. RODINA, M.KH. KOLIYEVA, YE.YE. RUMYANTSEVA
Effect of fractional photothermolysis on the skin biophysical parameters. A prospective clinical and instrumental study

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS**

Е.И. ГУБАНОВА, Ю.Ю. ДЬЯЧЕНКО, М.Ю. РОДИНА, М.Х. КОЛИЕВА
Новая технология «гидробаланс» с использованием
стабилизированной гиалуроновой кислоты
для пролонгированной гидратации кожи

94

З.Р. ХИСМАТУЛЛИНА

Применение эпигаллокатехин-3-галлата
при микродермабразии

99

YE.I. GUBANOVA, YU.YU. DYACHENKO, M.YU. RODINA, M.KH. KOLYEVA
Brand-new Hydrobalance technology on the basis of
stabilized hyaluronic acid for long-term skin hydration

Z.R. KHISMATULLINA

Administration of epigallocatechin-3-gallate for
microdermabrasion

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**GUIDELINES FOR PRACTITIONERS**

М.М. БУТАРЕВА, М.Б. ЖИЛОВА

Красный плоский лишай, ассоциированный
с вирусным гепатитом С — особенности терапии

105

Lichen acuminatus associated with viral hepatitis
C — particular features of the therapy

М.А. ФЕДОТОВА, А.В. САМЦОВ, И.Э. БЕЛОУСОВА

Описание случая болезни Морбигана

109

M.A. FEDOTOVA, A. SAMCZOV, I. BELOUSOVA
Description of a case of Morbihan disease

А.Л. БАКУЛЕВ, С.С. КРАВЧЕНЯ

Применение гепатопротекторов при псориазе:
сравнительная клинико-лабораторная
и ультразвукографическая оценка эффективности

112

A.L. BAKULEV, S.S. KRAVCHENYA

Administering hepatoprotectors for psoriasis: a comparative
clinical, laboratory and ultrasonic assessment of its efficacy

ЮБИЛЕИ**JUBILEES**

К 80-летию кафедры дерматовенерологии
Санкт-Петербургской государственной
Педиатрической академии

119

On the 80th anniversary of the Chair
of Dermatovenerology, St. Petersburg State Pediatric
Academy

В.В. ЧЕБОТАРЕВ

К 70-летию со дня рождения

125

V.V. CHEBOTAREV

On the 70th anniversary

Г.Д. СЕЛИССКИЙ

К 80-летию со дня рождения

127

G.D. SELLISKY

On the 80th anniversary

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ**AUTHOR'S INDEX OF ARTICLES**

Статьи, опубликованные в журнале
«Вестник дерматологии и венерологии» в 2009 году

128

Articles published in Vestnik Dermatologii
i Venerologii in 2009

Комментарий Главного внештатного специалиста по дерматовенерологии и косметологии Минздравсоцразвития России, директора Государственного научного центра дерматовенерологии, академика РАМН А.А. Кубановой

Приказом Минздравсоцразвития России от 23 апреля 2009 г. № 210н «О номенклатуре специальностей с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации» введена новая специальность, требующая дополнительной подготовки:

Специальность, полученная в вузе	Основная специальность	Специальность, требующая дополнительной подготовки
Лечебное дело Педиатрия	Дерматовенерология	Клиническая микология Косметология

Приказом Минздравсоцразвития России от 27 января 2010 г. № 32 внесены изменения в приказ Минздравсоцразвития России от 26 ноября 2004 г. № 283 «О главных внештатных специалистах-экспертах Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации». В приложении № 1 «Номенклатура главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» к данному приказу:

а) пункт 14 изложить в следующей редакции:

«14. Главный специалист по дерматовенерологии и косметологии»;

б) в графе «Главный внештатный специалист»:

п.14 слова «Главный специалист-дерматовенеролог» заменить словами «Главный специалист по дерматовенерологии и косметологии».

Приказом Минздравсоцразвития России от 27.01.2010 № 30 внесены изменения в состав Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утвержденного приказом Минздравсоцразвития России от 5 ноября 2008 г. № 622. В п. 2 приказа указаны новые должности следующих лиц:

Кубанова Анна Алексеевна — главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, главный специалист по дерматовенерологии и косметологии.

Минздравсоцразвития России рекомендовано привести номенклатуру главных специалистов органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации в соответствии с положениями вышеобозначенных приказов.

Обращаем Ваше внимание, что при назначении главного специалиста по дерматовенерологии и косметологии органа управления здравоохранением субъекта Российской Федерации приказом Минздравсоцразвития России от 27 января 2010 г. № 32 допускается возложение обязанностей главного специалиста по дерматовенерологии и косметологии на одно лицо.

С целью внесения изменений в состав профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальностям «дерматовенерология и косметология» в настоящее время осуществляется назначение главных специалистов органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации по дерматовенерологии и косметологии.

В настоящее время коллективом сотрудников РМАПО Росздрава и некоторых других образовательных учреждений подготовлены Типовая программа дополнительного профессионального образования врачей по специальности «косметология» и Типовая программа дополнительного профессионального образования врачей по специальности «косметология» (для преподавателей медицинских академий последипломного образования, ГИДУВов, ФУВов), которые предусматривают продолжительность обучения 576 часов.

По поручению Департамента науки, образования и кадровой политики Минздравсоцразвития России указанные программы проходят рецензирование, после завершения которого они будут утверждены в установленном порядке.

Наличие утвержденных программ дополнительного профессионального образования позволит образовательным учреждениям начать процедуру лицензирования на право преподавания врачебной специальности «косметология».

ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ В 2010 ГОДУ

А.А. МАРТЫНОВ, Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ

Particular features of rendering high-end medical aid in the dermatovenerology sector in 2010

A.A. MARTYNOV, YU.I. MATUSHEVSKAYA

Об авторах:

А.А. Мартынов — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии Минздравсоцразвития России, к.м.н.

Ю.И. Матушевская — заведующий отделением клинической дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии Минздравсоцразвития России, к.м.н.

На основании изучения нормативно-правовых и отчетных документов по организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи, проведенного анализа деятельности Государственного научного центра дерматовенерологии, в том числе результатов собственных клинических наблюдений, авторами изложены особенности оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю дерматовенерология за счет ассигнований федерального бюджета.

Ключевые слова: высокотехнологичная медицинская помощь, федеральные медицинские учреждения, государственное задание за счет ассигнований федерального бюджета, государственный научный центр дерматовенерологии.

The authors describe particular features of rendering high-end medical aid in the dermatovenerology sector at the expense of allocations from the federal budget based on their studies of normative, legal and reporting documents related to the organization of high-end medical aid and analysis of activities of the State Research Center for Dermatology and Venereology including the results of the authors' own clinical observations.

Key words: high-end medical aid, federal medical institutions, state assignment at the expense of allocations from the federal budget, State Research Center for Dermatology and Venereology.

Повышение доступности и качества высокотехнологичной медицинской помощи по профилю дерматовенерология является одним из направлений приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения. Начиная с 2002 года высокотехнологичную медицинскую помощь за счет ассигнований федерального бюджета получили более 12 000 больных с тяжелыми формами дерматозов (псориаз, псориатический артрит, атопический дерматит, красный плоский лишай, локализованная склеродермия, истинная пузырчатка, красный отрубевидный волосистой лишаем, кожная Т-клеточная лимфома). Обеспеченность высокотехнологичной медицинской помощью по профилю дерматовенерология за 8 лет увеличилась в пять раз, что превысило ранее запланированные показатели (рис. 1). Вместе с тем доступность данного вида медицинской помощи, в особенности для жителей отдаленных регионов, остается на низком уровне.

В 2009 году на фоне увеличения общего объема высокотехнологичной медицинской помощи объемы оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю дерматовенерология были уменьшены на 8% по сравнению с предыдущим периодом. Высокотехнологичная медицинская помощь по профилю дерматовенерология в 2009 г. изначально оказывалась на базе 18 федеральных медицинских учреждений. Планировалось пролечить 2641 больного дерматозами. В соответствии с последующими корректировками «Государственного задания на оказание в 2009 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований федерального бюджета для федеральных медицинских учреждений» Минздравсоцразвитием России были исключены два учреждения и уменьшены объемы оказания высокотехнологичной медицинской помощи до 2520 (табл. 1).

В условиях Государственного научного центра дерматовенерологии в 2009 году высокотехнологичная медицинская помощь за счет ассигнований федерального бюджета была оказана 424 больным тяжелыми формами дерматозов (табл. 2).

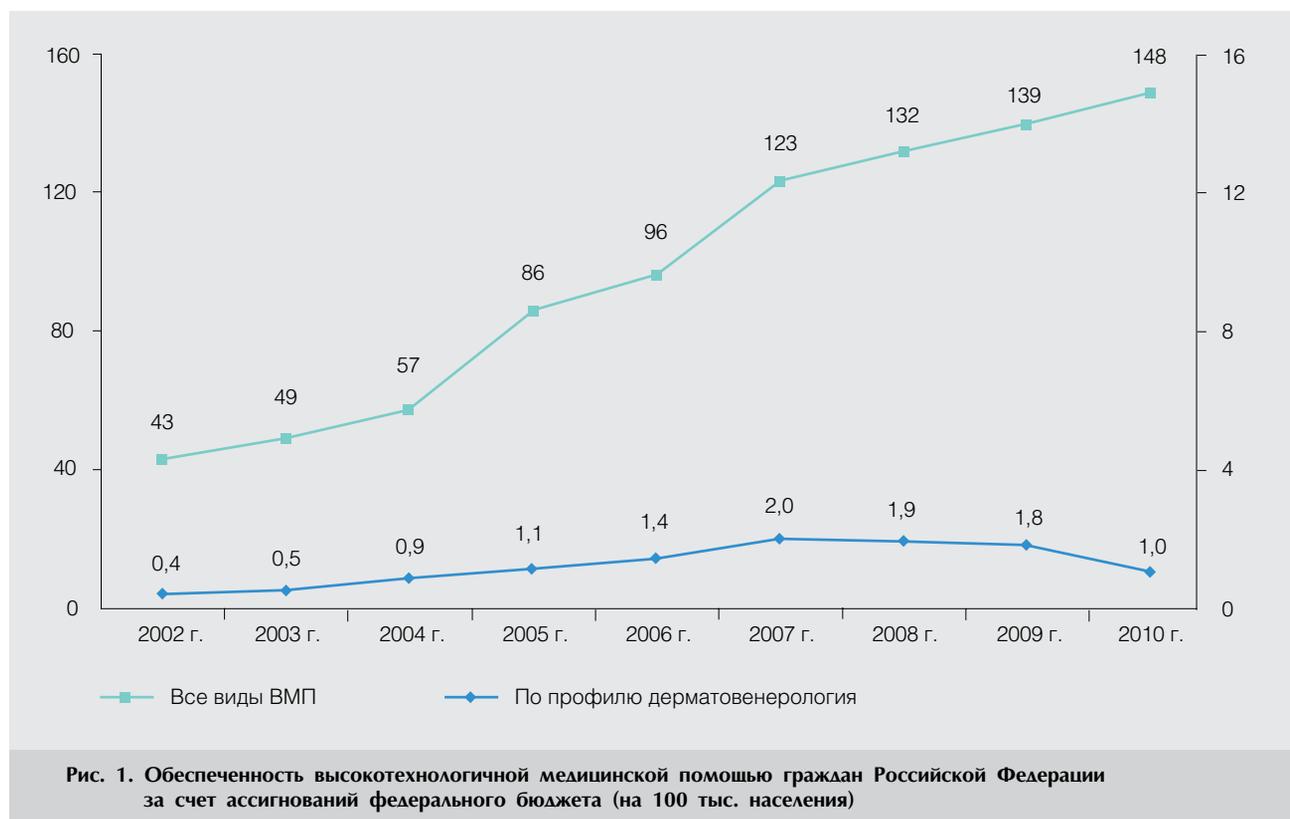


Таблица 1

Сравнительная характеристика периодов развития высокотехнологичной медицинской помощи по профилю дерматовенерология

Показатели	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Наличие отдельного профиля ВМП	—	—	—	—	+	+	+	+	+
Количество видов ВМП	1	1	3	3	6	6	5	2	2
Количество (всего) стандартов оказания ВМП по профилю	0	0	0	0	3	9	11	11	11
Число учреждений, оказывающих ВМП	2	2	9	9	13	17	18	16	13
Планируемые объемы оказания ВМП, в т.ч. по государственному заданию (плановое количество больных)	н/д	н/д	н/д	н/д	2284	1537	2154	2835	План — 1441
Фактические объемы оказанной ВМП по профилю (пролеченных больных)	550	675	1245	1550	2020	2861	2737	2520	н/д
Обеспеченность населения ВМП (на 100 тыс. населения)	0,4	0,5	0,9	1,1	1,4	2,0	1,9	1,8	1,0
Затраты федерального бюджета на оказание ВМП по профилю (млрд рублей)	н/д	н/д	н/д	н/д	0,042	0,076	0,078	0,072	0,041
Оказание региональными медицинскими учреждениями ВМП:									
— за счет средств федерального бюджета	—	—	—	—	—	—	—	—	—
— за счет средств регионального бюджета	—	—	—	—	+	+	+	+	+

Наибольшую группу больных дерматозами, пролеченных в ГНЦД в 2009 году, так же как и в предыдущий период, составили больные псориазом (317 человек), наименьшую — красным плоским лишаем (6 человек) (табл. 3).

Лечение с использованием фотохимиотерапии (с внутренним и наружным применением фотосенсибилизаторов) в 2009 г. получило 34,6% больных; лечение с применением узкополосной средневолновой и дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии — 36,1% больных; бальнеофотохимиотерапию — 9,9% больных, поликомпонентное лечение с применением цитостатических, иммуносупрессивных средств и эфферентных методов воздействия — 16,3% больных, комбинированное лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и остео-, хондропротективных средств — 3,1% больных (табл. 4).

Результатами оказания высокотехнологичной медицинской помощи является возможность достижения значительного улучшения, в ряде случаев клинического выздоровления (табл. 5), восстановление трудоспособности больных, предотвращение развития инвалидизирующих форм заболеваний.

В 2010 году, по данным министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации Т.А. Голиковой, на высокотехнологичную медицинскую помощь будет направлено 36,2 млрд рублей (это на 8,5% больше, чем в 2009 году), ее получают более 274 000 человек.

Приказом Минздравсоцразвития России от 30.12.2009 №1047н утвержден Порядок формирования государственного задания на оказание в 2010 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета.

По профилю дерматовенерология на 2010 год плановые объемы оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет ассигнований федерального бюджета уменьшены практически вдвое — до 1441 пролеченного больного. Число учреждений — участников реализации государственного задания по профилю дерматовенерология уменьшено до 13. Затраты федерального бюджета по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи по профилю дерматовенерология ориентировочно составят 0,041 млрд рублей.

Таблица 2

Развитие высокотехнологичной медицинской помощи в условиях Государственного научного центра дерматовенерологии

Показатели	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Количество оказываемых видов ВМП	1	1	3	3	6	6	5	2	2
Фактический объем оказанной в условиях ГНЦД ВМП (пролеченных больных)	97	181	270	258	347	525	553	424	План — 294
Объем оказанной ВМП в ГНЦД по отношению к объему оказанной за счет ассигнований федерального бюджета ВМП по профилю в целом (%)	18	27	22	17	17	18	20	15	20
Исполнение государственного задания (%)	—	—	—	—	100	100	100	100	План — 100

Таблица 3

Распределение больных по нозологиям, пролеченных в Государственном научном центре дерматовенерологии

Заболевание кожи	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Псориаз	69% 239 больных	67% 356 больных	71% 392 больных	75% 317 больных
Атопический дерматит	14% 50 больных	16% 88 больных	13% 73 больных	16% 67 больных
Кожная Т-клеточная лимфома	9% 31 больной	7% 34 больных	6% 33 больных	—
Истинная пузырчатка	4% 13 больных	4% 22 больных	4% 20 больных	3% 13 больных
Локализованная склеродермия	2% 7 больных	4% 19 больных	4% 24 больных	5% 21 больной
Красный плоский лишай	2% 2 больных	2% 8 больных	2% 11 больных	1% 6 больных

Таблица 4

Структура видов высокотехнологичной медицинской помощи, оказанной в Государственном научном центре дерматовенерологии

Виды помощи	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Фотохимиотерапия	60,2% 209 больных	45,5% 240 больных	43,0% 238 больных	34,6% 147 больных
УФВ, УФА-1	20,5% 71 больной	30,2% 159 больных	27,7% 153 больных	36,1% 153 больных
ПУВА-ванны	3,7% 13 больных	8,3% 44 больных	5,9% 33 больных	9,9% 42 больных
Поликомпонентное лечение, включая плазмаферез	14,7% 51 больной	13,9% 73 больных	17,8% 98 больных	16,3% 69 больных
Инфликсимаб	0,9% 3 больных	2,1% 11 больных	5,6% 31 больной	3,1% 13 больных

Таблица 5

Результаты оказания высокотехнологичной медицинской помощи в Государственном научном центре дерматовенерологии

Результат терапии	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Клиническое выздоровление	19,8% 69 больных	21,6% 114 больных	19,3% 107 больных	27,1% 115 больных
Улучшение	73,8% 256 больных	72,7% 383 больных	77,8% 430 больных	70,5% 299 больных
Без перемен	5,5% 19 больных	5,1% 27 больных	2,5% 14 больных	2,1% 9 больных
Ухудшение	менее 1% 3 больных	менее 1% 3 больных	менее 1% 2 больных	менее 1% 1 больной

Указанным нормативно-правовым актом установлено, что высокотехнологичная медицинская помощь в рамках государственного задания в 2010 году предоставляется в соответствии со стандартами высокотехнологичной медицинской помощи федеральными учреждениями, имеющими лицензию на медицинскую деятельность в части выполнения работ (услуг) по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи. Гарантированный объем высокотехнологичной медицинской помощи за счет ассигнований федерального бюджета предоставляется в рамках Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2010 год.

Норматив финансовых затрат на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю дерматовенерология сохранился на прежнем уровне и составляет 28 500 руб. Клинико-экономические группы внутри профиля дерматовенерология на 2010 год не предусмотрены.

Порядок направления граждан Российской Федерации для оказания высокотехнологичной медицинской помощи в 2010 году не претерпел значи-

тельных изменений. Минздравсоцразвитием России сохранена возможность госпитализации пациентов для оказания высокотехнологичной медицинской помощи в экстренном порядке по предварительному согласованию с руководством соответствующего учреждения здравоохранения и необходимостью оформления в максимально короткие сроки дополнительных объемов данного вида медицинской помощи. Также определено, что направление пациентов из числа граждан Российской Федерации, медико-санитарное обеспечение которых в соответствии с законодательством Российской Федерации относится к ведению ФМБА России, в федеральные учреждения здравоохранения для оказания высокотехнологичной медицинской помощи осуществляется в соответствии с порядком, установленным ФМБА России.

Граждане Российской Федерации также могут самостоятельно обратиться за направлением на оказание высокотехнологичной медицинской помощи в приемную Минздравсоцразвития России в порядке, установленном Административным регламентом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по ис-

полнению государственной функции «Организация приема граждан, своевременного и полного рассмотрения их обращений, поданных в устной или письменной форме, принятие по ним решений и направление ответов в установленный законодательством Российской Федерации срок», утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 29 мая 2009 № 285н.

Среди прочих особенностей организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи, направленных на повышение ее доступности и качества, следует выделить:

- соблюдение принципа равного доступа для жителей удаленных регионов;
 - сохранение высокой потребности в оказании отдельных профилей высокотехнологичной медицинской помощи;
 - проведение поквартальной корректировки государственного задания по результатам его выполнения;
 - сохранение низкой доступности высокотехнологичной медицинской помощи для детского населения;
 - сохранение низкой активности пациентов по госпитализации в федеральные медицинские учреждения;
- нормативное урегулирование вопросов, связанных с ведением «листа ожидания» для федеральных медицинских учреждений, а также оказанием высокотехнологичной медицинской помощи по экстренным показаниям;
 - обновление учетно-отчетной документации по планированию и реализации государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи.

Литература

1. Горбунов С.Н. Оказание высокотехнологичной медицинской помощи населению России: анализ нормативных документов / Горбунов С.Н., Никонов Е.Л. // Вестник Росздравнадзора, 2008. № 2. С. 31–38.
2. Письмо Минздравсоцразвития России от 22 сентября 2009 г. № 26-1-7124.
3. Приказ Минздравсоцразвития России от 29 декабря 2008 г. № 786н «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2009 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований федерального бюджета».
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 30 декабря 2009 г. № 1047н «О порядке формирования и утверждения государственного задания на оказание в 2010 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета».
5. Серегина И.Ф. Актуальные вопросы лицензирования и контроля за оказанием высокотехнологичных видов медицинской помощи // Заместитель главного врача, 2009. № 12(43). С. 64–67.

ОПЫТ ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ ПО РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ К ПОСЛЕДИПЛОМНОМУ ОБРАЗОВАНИЮ ВРАЧЕЙ-ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ

Е.В. ОРЛОВ, И.Г. ШАКУРОВ, Т.Б. МЕРКУЛОВА

New approaches to the postgraduate education for dermatologists and venereologists

YE.V. ORLOV, I.G. SHAKUROV, T.B. MERKULOVA

Об авторах:

Е.В. Орлов — ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

И.Г. Шакуров — главный врач ГУЗ СОКВД, главный внештатный специалист-дерматовенеролог Минздравсоцразвития Самарской области, д.м.н., профессор

Т.Б. Меркулова — ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Представлены данные о новых подходах к последипломному образованию дерматовенерологов, его содержании и количественном учёте самостоятельной работы врача по повышению профессиональной квалификации.

Ключевые слова: непрерывное профессиональное развитие, накопительная система кредитов, рейтинговая система.

The article presents data on new approaches to the postgraduate education for dermatologists and venereologists, its contents and quantitative determination of the independent work of doctors in terms of their advanced professional training.

Key words: continuous professional development, cumulative credit system, rating system.

Концепция развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации предусматривает сохранение и улучшение здоровья людей, а также сокращение прямых и косвенных потерь общества за счет снижения заболеваемости и смертности населения. Пути повышения эффективности здравоохранения — использование современных организационных и экономически обоснованных форм оказания медицинской помощи; внедрение ресурсосберегающих технологий; совершенствование системы профессиональной подготовки медицинских кадров. Медицинские кадры являются главным ресурсом здравоохранения, способным многократно повысить эффективность деятельности системы в целом [1].

В указанном контексте актуальнейшей задачей становится модернизация высшего образования, в том числе последипломного, связанная с изменением парадигмы образования и введением новой образовательной практики. Концептуальными основами образования в двадцать первом столетии являются: осознание приоритетности образования (образование для всех); непрерывность образования (обязательное условие развития общества); гу-

манистическая ценность образования; развитие новых педагогических технологий [2—5]. Реализация этих основ может быть осуществлена путём совершенствования системы непрерывного медицинского образования через укрепление материально-технической базы медицинских вузов, приведение образовательных программ к средневропейским стандартам, внедрение обучения по новым направлениям (менеджмент здравоохранения, медицинская информатика, управление качеством медицинской помощи и др.); обеспечение бесплатного доступа к высококачественным информационным источникам через систему Интернет (Национальная медицинская библиотека); включение в систему контроля качества медицинской помощи при проведении процедур лицензирования и аккредитации требования использования врачами доказательных источников информации [6, 7].

Основные требования, которые предъявляют сегодня государство и общество к медицинским вузам, — это прежде всего единство образования, научных исследований и клинической практики [8]. В образовательном процессе на последипломном этапе это предполагает стимулирование клинического мышления обучающихся врачей, междисциплинарные подходы при преподавании теоретического материала, отработке умений и навыков. Врач должен быть подготовлен к тому, чтобы

систематически перерабатывать мощный поток информации, интегрировать знания из новых дисциплин. В новых социальных и экономических условиях реальную ценность для здравоохранения России представляет лишь широко образованный врач, способный гибко перестраивать направление и содержание своей деятельности в связи с переходом на современные высокие технологии и требованиями рынка [2, 4, 9].

Не вызывает сомнений целесообразность реформирования системы высшего образования, особенно последипломного обучения. Подписание Болонской декларации, переход на европейский стандарт последипломного медицинского образования, а также быстрое развитие медицинской науки и процесс обновления знаний (не через 5—7 лет, как было в предыдущие десятилетия, а через год-два, особенно в области фундаментальных дисциплин — биологии, генетики, иммунологии и др.) обязывает врачей непрерывно учиться. Одной из ключевых задач в развитии системы последипломного образования является целенаправленное развитие системы дополнительного образования специалистов здравоохранения с тем, чтобы они могли максимально удовлетворить потребности в совершенствовании профессиональных знаний на протяжении всей трудовой деятельности [4, 6].

Всемирная федерация медицинского образования ввела понятие «непрерывное профессиональное развитие» врачей и провизоров — *continuing professional development*. Понятие это достаточно новое, оно требует введения ряда таких понятий, как «стандарты непрерывного профессионального развития», «дистанционное обучение», «электронные учебные пособия» и др. Последипломное профессиональное обучение должно представлять собой непрерывное профессиональное развитие, т.е. в основном самостоятельное обучение специалиста. Только это позволит достичь одной из главных целей национального проекта «Здоровье» — подготовки высококвалифицированных медицинских кадров. Не только программы и учебные планы, но и педагогические методы и формы обучения нуждаются в модернизации с учетом этих требований [1, 3, 7].

Для успешной и полноценной работы в сфере последипломного обучения образовательное учреждение (кафедра кожных и венерических болезней) должно соответствовать критериям Европейского союза медицинских работников для медицинских учреждений, ответственных за обучение врачей (1993): соответствующий кадровый состав преподавателей; адекватные технические средства для диагностики и лечения кожных, заразных кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем; необходимое количество стационарных коек и амбулаторных больничных, где представлен полный спектр кожных и венерических заболеваний; условия для ведения научно-исследовательской работы

клинических интернов, ординаторов, аспирантов и практикующих врачей; достаточная информационная база; контакт с другими смежными специалистами.

Объединенный комплекс последипломной подготовки кадров по дерматовенерологии Самарского государственного медицинского университета — СамГМУ (кафедра кожных и венерических болезней СамГМУ и ГУЗ «Самарский областной кожно-венерологический диспансер» — СОКВД) по максимальному количеству параметров соответствует этим требованиям: кадровое обеспечение преподавательский состав) — 2 доктора медицинских наук, профессора; 9 кандидатов медицинских наук; информационное обеспечение — научная библиотека СамГМУ с компьютерной базой данных; 7 выходов в Интернет на кафедре СамГМУ и в СОКВД; клиническая база — стационарные отделения на 130 коек (клиника СамГМУ 50 коек, ГУЗ СОКВД 35 коек, Городская клиническая больница им. Семашко 45 коек); консультативная поликлиника (7 специализированных приёмов в СОКВД и клинике СамГМУ); современный лабораторно-диагностический комплекс (объединенная лаборатория клиник СамГМУ и специализированная лаборатория СОКВД); база для проведения научно-исследовательских работ — Центральная научно-исследовательская лаборатория с виварием СамГМУ; контакты со смежными специалистами — 17 кафедр на базе клиник СамГМУ, клинические кафедры на других базах города.

Последипломное обучение в СамГМУ осуществляется в Институте последипломного образования, который отметил в минувшем году своё 25-летие и подразделением которого является курс последипломного обучения по дерматовенерологии кафедры кожных и венерических болезней. Используются классические методы последипломного образования: клиническая ординатура (за 5 лет закончили 63 человека), клиническая интернатура (за 5 лет закончили 27 человек), профессиональная переподготовка (за 5 лет получили 65 врачей), тематическое усовершенствование по дерматовенерологии (за 5 лет получили 280 врачей); тематическое усовершенствование по косметологии (за 5 лет получили 20 врачей).

Формы дополнительного непрерывного образования дерматовенерологов, используемые в Самарской области: заседания Самарского отделения Российского общества дерматовенерологов (РОДВ) (ежегодно проходит 10 заседаний); открытые консультации в клинике СамГМУ и диспансерах и других лечебно-профилактических учреждениях города и области (всего консультируется 1200—1500 больных в год в диспансерах г. Самары, Тольятти, Сызрани, Пензы); областные научно-практические конференции «День дерматовенеролога» (11 научно-практических конференций за 2008 г.); открытые

консультации ведущих дерматологов России; телеконференции.

На кафедре кожных и венерических болезней СамГМУ наряду с традиционными формами последипломного обучения вводятся и используются современные формы и методы обучения: мультимедийные лекции; проблемные лекции; курсовые работы; деловые игры, творческие задания (презентации, видеофильмы, ситуационные задачи на материалах из собственной практики и др.); тестовый анкетный и автоматизированный контроль: тематический, рубежный, итоговый, экзаменационный; учебные тематические конференции; компьютерная микроскопия; мультимедийные учебные пособия и рекомендации на компакт-дисках. Использование проблемных и ситуационных задач на практических занятиях, зачётах и экзаменах нацеливает врача не на запоминание материала, а на развитие навыков решать клинические ситуации. Задачи составляются с учетом современной учебной программы и новой информации в медицинской науке и практике. Они позволяют оценить не только знания, но в значительной степени умения и навыки, необходимые в практической клинической работе. В создаваемых новых задачах мы стараемся предусмотреть такие вопросы к задаче, которые бы выявляли подготовленность врача работать в условиях стандартов диагностики и лечения, овладение им этическими нормами, соблюдение прав больного. Активное использование современных технических средств обучения (компьютеризация, доступность Интернета, дистанционного и визуальных способов подачи информации) позитивно влияет на качество подготовки врача [8, 9].

Введение современных методов обучения и контроля предполагает повышенные требования к информационной культуре обучающихся: а) самостоятельность в деятельности пользователя; б) совокупность специфических знаний и практических умений, связанных с понятием информации и представлением о способах и средствах хранения, обработки и передачи информации; применение рациональных приемов самостоятельного ведения поиска в соответствии с профессиональными информационными потребностями, обмена информацией при помощи сети Интернет, практическое использование технологии подготовки и оформления результатов собственной научно-исследовательской деятельности, в частности, научной статьи, тезисов доклада, выступления, презентации и др.

В рамках выбранного направления оптимизации последипломного образования врачей-дерматовенерологов в Самаре в 2007—2008 учебном году был проведен ряд конференций, организованных Областным кожно-венерологическим диспансером (главный врач, д.м.н., профессор И.Г. Шакуров) и кафедрой кожных и венерических болезней (зав. — д.м.н., проф. Е.В. Орлов) СамГМУ. Темати-

ка конференций была актуальной и представляла значительный интерес для практических врачей: «Диагностика и лечение микозов кожи и её придатков. От первичного лабораторного исследования до комплексного лечения», «Новые подходы к лечению и профилактике дерматозов, в том числе у детей и подростков (атопический дерматит, крапивница, псориаз)». В программу конференций были включены открытые обходы акад. РАМН проф. ЦНИКВИ Ю.К. Скрипкина, заведующего кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО РГМУ, члена-корреспондента РАЕН Н.Г. Короткого, профессора Уральского НИИДВИИ Н.П. Тороповой, привлекившие большое количество врачей и вызвавшие у них неподдельный интерес.

Новой формой повышения квалификации врачей становится дистанционное обучение с использованием телемедицинских технологий. В программу научно-практических конференций были включены видеоконференции («Новое в диагностике и лечении микозов», «Клинические рекомендации по лечению крапивницы», «Рациональная терапия больных с осложнёнными дерматозами», «Рациональная терапия больных с псориазом»), позволяющие в режиме on-line получить информацию из первых уст и задать возникшие вопросы. Все участники научно-практических конференций и телемостов получили сертификаты участников. Результаты постоянного повышения квалификации врача на рабочем месте могут быть оценены с помощью системы зачетных единиц/системы кредитов (European Credit Transfer System — ECTS, выражающих трудоёмкость учебных курсов). Подобная система преследует цель непрерывного повышения квалификации врача с использованием для этого современных образовательных технологий [10, 11]. Указанная система уже вводится в СамГМУ, в том числе на кафедре дерматовенерологии. При разработке критериев оценки трудоёмкости работы врача использованы предложения М.А. Выжигиной соавт. [12] и И.Н. Денисова [4]. Предлагаемые критерии приведены в таблице.

Накопительная система кредитов предусматривает практически все виды работы врача, а также аспекты его подготовки по специальности. Теоретическая часть системы включает традиционные формы: выполнение тестовых заданий, решение задач, написание научных работ, публикация статей в печати, участие врача в работе съездов, конференций, выступления на них с докладами и т. п. Кроме того, используются современные формы подготовки: создание деловых игр; изготовление видеофильмов; составление дайджестов; подготовка кодограмм, схем и др. Выполнение названных заданий способствует не только хорошему усвоению учебной литературы, но и приобретению навыков самостоятельной работы, поиска информации. Совершенствование профессиональных практиче-

Таблица

Оценка и учет дополнительного образования

Непрерывное профессиональное образование 1 ч. = 1 кредит

1	Теоретическая работа между циклами	Часы	Кредиты
		36—72	36—72
1.1	Статья в центральной печати и в периодических медицинских изданиях	4	4
1.2	Статья в местной печати	3	3
1.3	Тезисы в местной печати	1	1
1.4	Защита кандидатской диссертации	7	7
1.5	Защита докторской диссертации	10	10
1.6	Выступление на съездах, симпозиумах, конференциях по специальности	4	4
1.7	Представление тезисов на съезд, конференцию в соавторстве	2	2
1.8	Выступление на зарубежных съездах, симпозиумах, конференциях	4	4
1.9	Участие в заседаниях самарского отделения РОДВ	1	1
1.10	Выступление с докладом на заседаниях самарского отделения РОДВ	3	3
1.11	Участие в открытых консультациях в клинике СамГМУ и диспансерах города и области	1	1
1.12	Выступление с докладом на открытых консультациях в клинике СамГМУ и диспансерах города и области	2	2
1.13	Участие в заседаниях областных научно-практических конференций «День дерматовенеролога»	1	1
1.14	Выступление с докладом на областных научно-практических конференциях «День дерматовенеролога»	4	4
1.15	Участие в открытых консультациях ведущих дерматологов России	1	1
1.16	Выступление с докладом на открытых консультациях ведущих дерматологов России	2	2
1.17	Участие в телеконференции	1	1
1.18	Выступление с докладом на телеконференции	4	4
2	Профессиональная подготовка врача между циклами	36—72	36—72
2.1	Освоение новых технологий (новых методов лечения, практических навыков, учебный тренинг редко выполняемых практических процедур)	5	5
2.2	Участие и выступление врача на клиничко-анатомических конференциях	3	3
2.3	Участие в испытаниях новых лекарственных средств	3	3
2.4	Участие в государственных и региональных программах по охране здоровья населения	4	4
2.5	Рационализаторские предложения	4	4
2.6	Изобретения	5	5
2.7	Обучение по программам дистанционного образования	4	4
2.8	Руководство интернами	3	3
2.9	Руководство клиническими ординаторами	3	3
2.10	Руководство производственной практикой студентов	2	2
2.11	Обучающие занятия для персонала стационаров, амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений и вспомогательных служб (пожарные, сотрудники МЧС, метрополитена, железнодорожных служб, аэропортов, охранных предприятий и др.)	2	2

ских навыков проводится в процессе самостоятельной работы, а также во время обучения на курсах усовершенствования и участия в открытых обходах. При этом используются современные средства активизации выработки клинического мышления: учебные модули, комплексные лекции, клиниче-

ские разборы, итоговая аттестация на сертификационных циклах, тестирование.

Возможные варианты накопления кредитов: 144 кредита за 5 лет в соответствии с перечнем действий, зачитываемых как самостоятельная работа по повышению профессиональной квалификации,

равномерно распределенные по годам; 144 кредита — ресертификационный цикл (согласны с М.А. Выжигиной и соавт. — это название более точно отражает суть цикла); 144 кредита — 2 цикла тематического усовершенствования по 72 кредита каждый за 5 лет; 144 кредита — цикл тематического усовершенствования 72 часа и 72 кредита; 144 кредита — цикл тематического усовершенствования 36—72 ч. и 72—108 кредитов за 5 лет в соответствии со стандартом, равномерно распределённые по годам [4, 12]. Считаем возможным предложить для обсуждения количество кредитов, накапливаемых за 5 лет: эта сумма могла бы быть увеличена до 180—280 кредитов, как это практикуется в некоторых специальностях у нас в стране и во многих странах мира [13, 14].

Большим достоинством применения рейтинговой системы является систематичность контрольных мероприятий. Это делает рейтинговую систему наиболее сильной контролирующей системой, так как систематичность — неотъемлемая черта любого контроля. Появляется возможность осознания обучающимися доступных результатов и возможных пробелов в знаниях. Рейтинг по сравнению с традиционными формами контроля стимулирует повседневную работу; способствует созданию ритмичности в учебе; повышает самостоятельность во всех видах деятельности, позволяет снизить роль случайности при сдаче экзамена, создает благоприятные возможности для индивидуализации обучения [9, 11, 14, 15].

Введение оценки трудоемкости работы врача (курсов, программ, нагрузок) в терминах зачетных единиц/кредитов и рейтинговой оценки, а также тестовый контроль позволяют объективизировать результаты аттестации и активизировать стремление врачей к самоусовершенствованию. Процесс гармонизации последиplomного медицинского образования направлен на то, чтобы индивидуализировать работу врача по самоусовершенствованию, поддержать и развить у врача системность его профессионального мышления, повысить качество подготовки специалистов.

Литература

1. Приоритетный национальный проект «Здоровье». 2006.
2. Болонская декларация, июнь 1999.
3. Приоритетный национальный проект «Образование». 2006.
4. Денисов И.Н. «Внедрение непрерывного медицинского образования в России» — Материалы межрегиональной конференции «Качество медицинской помощи — непрерывное медицинское образование», Самара, 2007.
5. Орлов Е.В., Т.Б. Меркулова, Аронов Б.М. Последиplomная подготовка на кафедре дерматовенерологии/Тезисы докладов научно-практической конференции «Актуальные вопросы последиplomной подготовки на рубеже тысячелетий», Самара, 2000. С. 152—155.
6. Вербицкий А.А. Реформирование образования в России и Болонский процесс // Высшее образование, 2008. № 11. С. 51—55.
7. Давыдов М.И. Основные направления совершенствования медицинского образования в России // Аналитический вестник Совета Федерации ФС РФ 2006, № 25 (313).
8. Зонина Ю.А. Использование динамических клинических задач в качестве активной методики обучения врачей-терапевтов/ Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 10-летию Института последиplomного образования Кировской ГМА, г. Киров, 1 февраля 2008 г. С. 14—15.
9. Орлов Е.В., Меркулова Т.Б., Аронов Б.М. Опыт применения андраго-гической модели обучения в последиplomном образовании на кафедре дерматовенерологии / Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии», посвященной 80-летию дерматовенерологической службы области. Самара, 2004. С. 21—23.
10. Денисов И.Н. Интернет-конференция «Модернизация высшего медицинского образования: модульная система обучения и система начисления кредитов ECTS». 15.11.07. <http://www.mma.ru/conference/id36776>
11. Орлов Е.В., Шакуров И.Г., Меркулова Т.Б. Новые направления в после-дипломном образовании дерматовенерологов / Материалы X Всероссийского съезда дерматовенерологов. М. 2008. С. 11—12.
12. Выжигина М.А., Сизова Ж.М., Бунятыан А.А., Протопопова Т.А., Заугольникова Т.В., Жукова С.Г. «Разработка системы зачетных единиц для непрерывного профессионального образования». Пресс-центр ММА им. И.М. Сеченова. 05.04.2007.
13. Сухих Г.Т., Сидорова И.С. Новый государственный образовательный стандарт послевузовской профессиональной подготовки специалиста с высшим медицинским образованием по специальности акушерство и гинекология / Журн. РОАГ. 2007. № 4. С. 45—47.
14. Кузнецова О.Ю. Кредитная система: новая угроза или новые возможности // Вестн. МАПО. 2008. № 2. С. 4—5.
15. Глушков И. Г., Захожая Т. М. Рейтинговая система контроля знаний в гуманитарных дисциплинах. <http://gf.nsu.ru/humanity2000/glushkov.shtml>.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, СРЕДИ ЛИЦ, ПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПСИХОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

И.Г. ШАКУРОВ, С.А. КОРЯКИН, Е.Д. КУЗНЕЦОВА, Р.К. КИРАСИРОВ

STD prevalence among patients from GUZ Samara Regional Narcology Dispensary

I.G. SHAKUROV, S.A. KORYAKIN, YE.D. KUZNETSOVA, R.K. KIRASIROV

Об авторах:

И.Г. Шакуров — главный врач ГУЗ СОКВД, главный внештатный специалист-дерматовенеролог Минздравсоцразвития Самарской области, д.м.н., профессор

С.А. Корякин — доцент, главный врач ГУЗ СОНД, к.м.н.

Е.Д. Кузнецова — заведующая организационно-методическим кабинетом ГУЗ СОКВД,

врач-дерматовенеролог первой квалификационной категории

Р.К. Кирасиров — заведующий поликлиническим отделением

Целью работы было изучение эпидемиологической ситуации среди наркологических больных в Самарской области, влияния употребления наркотиков и алкоголя на половое поведение, определение степени риска заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Проведено анонимное анкетирование и обследование на выявление ИППП у наркологических больных. Показана высокая частота заболеваемости ИППП среди пациентов наркологического профиля. Также установлено рискованное сексуальное поведение данного контингента больных, что позволяет выделять их в отдельную наиболее опасную группу риска, так как они находятся вне зоны контроля лечебных учреждений, а значит, представляют наибольшую угрозу с эпидемиологической точки зрения.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, алкоголизм, наркомания.

Our goal was to study the epidemiological situation among drug addicts in the Samara region, the impact of drugs on sexual behavior and determination of the risk of STD infection. There was an anonymous STD questionnaire survey among drug addicts to achieve the goal. According to the study results, the STD morbidity among drug addicts is high, and they also demonstrate a risky sexual behavior, which makes it possible to assign them to an individual, the most dangerous risk group because they are out of control of medical care institutions and pose the maximum threat from the epidemiological point of view.

Key words: transmitted diseases, alcoholism, drug abuse.

На пороге нового тысячелетия Россия, как и другие страны, находится под угрозой новой волны эпидемии вируса ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) = инфекции/ИППП (инфекции, передаваемые половым путем). Ведущим путем передачи в настоящее время для ВИЧ является половой (Покровский В.В.), что делает распространение эпидемии ВИЧ-инфекции неразрывно связанным с эпидемией ИППП ввиду общих эпидемических потоков. В течение пяти лет на территории РФ в рамках проекта «ГЛОБУС» при поддержке различных общественных организаций (РОО СПИДинфосвязь, Фонд «Фокус-Медиа», Фонд социального развития и информации и др.) проводились мероприятия по профилактике распространения ВИЧ/ИППП среди различных уязви-

мых групп (потребители инъекционных наркотиков, мужчины, практикующие секс с мужчинами, коммерческие секс-работницы), в результате чего был накоплен огромный научно-методический потенциал по практической работе с представителями данных групп. Всемирной организацией здравоохранения разработан проект «Глобальной стратегии профилактики ИППП и борьбы с ними, 2006—2015 гг.», в котором рассматриваются методы содействия утверждению безопасного сексуального поведения, методы барьерной защиты, эффективная и доступная помощь при ИППП, а также совершенствование мониторинга и оценки программ борьбы с ИППП, разъясняются необходимые шаги по созданию потенциала систем здравоохранения для реализации программы. Исходя из этого можно сказать, что ИППП остаются актуальной проблемой современного здравоохранения как в плане непосредственного влияния на показатели репродуктивного здоровья населе-

ния, так и ввиду существенного увеличения риска трансмиссии ВИЧ-инфекции. Обсуждением причин сложившейся эпидемиологической ситуации занимаются не только специалисты, эти вопросы поднимаются и в средствах массовой информации, и в политических кругах, что свидетельствует о значительном интересе к проблеме.

По данным официальной статистики, в Самарской области за 2008 г. заболеваемость на 100 тыс. населения сифилисом составила 48,3, гонореей — 46,6, хламидиозом — 95,7, трихомониазом — 125,1, урогенитальным герпесом — 11,8. Анализ заболеваемости свидетельствует о стойком ее снижении и стабилизации эпидемиологической ситуации в данном регионе за последние 5 лет [1].

Одним из факторов, определяющих распространение сифилиса и других ИППП в России, признается широкое распространение наркомании, особенно среди лиц с активным сексуальным поведением. Изменение традиционного образа жизни молодежи, информационная революция, разрушение старых стереотипов и несформированность новых создают стрессовые ситуации, способствуют дезориентации личности, бегством от чего являются сексуальное экспериментирование, алкоголь, наркотики.

Самарская область входит в число регионов России с высоким уровнем неблагоприятных последствий распространения наркомании.

По итогам 2008 г. в Самарской области были зарегистрированы 21 378 больных, страдающих наркоманией (673,8 на 100 000 населения), а лиц, употребляющих наркотические вещества с вредными последствиями, — 12 360 (389,6 на 100 000 населения). Всего на динамическом и профилактическом учете состояли более 33 тыс. потребителей наркотических веществ.

Больных алкоголизмом и лиц, употребляющих алкоголь с вредными последствиями, состояло на учете более 81 тыс.

Ранее проводимые исследования касались лишь анализа опасного сексуального поведения среди потребителей алкоголя в молодежной среде [2], профилактики ИППП у секс-работниц [3], а также определения распространенности репликативно-активных форм возбудителей вирусного гепатита С, цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекций среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков [4]. В литературе освещались проблемы по оказанию специализированной медицинской помощи и изменению подходов к профилактическим мероприятиям в области ИППП/ВИЧ-инфекции для мужчин, имеющих сексуальные контакты с мужчинами [5]. Однако в стороне оставался вопрос эпидемиологии ИППП среди наркологических больных, которые в настоящий момент являются основным звеном в группе риска данных заболеваний. В течение

последних десятилетий фактором, угрожающим общественному здоровью, считается наркомания. В ряде стран она уже переросла в эпидемию, требующую пристального внимания всего общества, и в первую очередь специалистов, работающих непосредственно в этой области. Создававшаяся ситуация в достаточной мере не изучена и не до конца контролируема. Это связано с тем, что наркоманы, как правило, избегают контактов с государственными лечебными учреждениями и остаются вне зоны их наблюдения.

Целью настоящей работы было изучение эпидемиологической ситуации среди наркологических больных в Самарской области, влияния употребления наркотиков и алкоголя на половое поведение, определение степени риска заражения ИППП.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГУЗ «Самарский областной кожно-венерологический диспансер» (СОКВД) и ГУЗ «Самарский областной наркологический диспансер» (СОНД).

Для решения поставленной цели было проведено анонимное анкетирование и обследование 292 пациентов в возрасте от 18 до 57 лет, находившихся на лечении в ГУЗ СОНД.

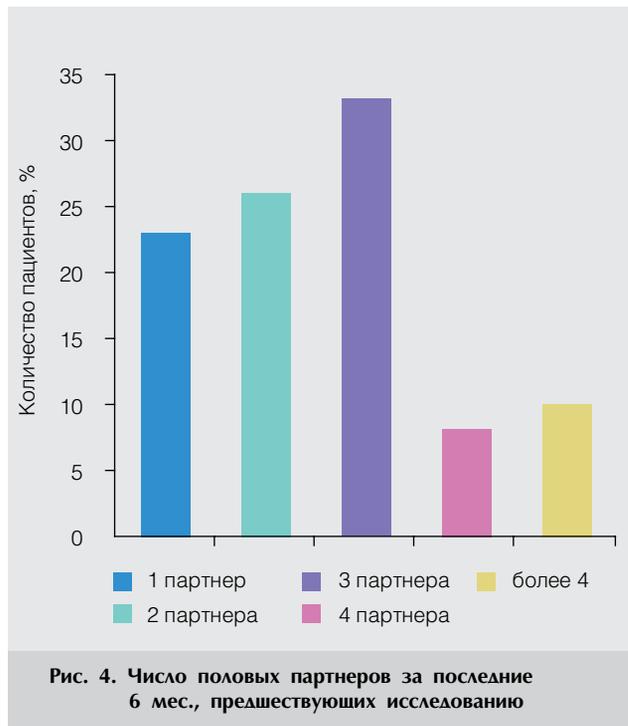
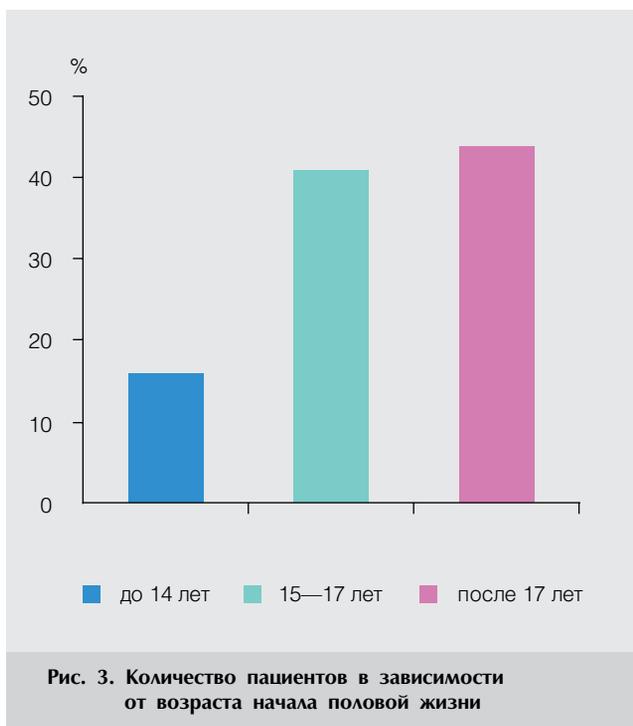
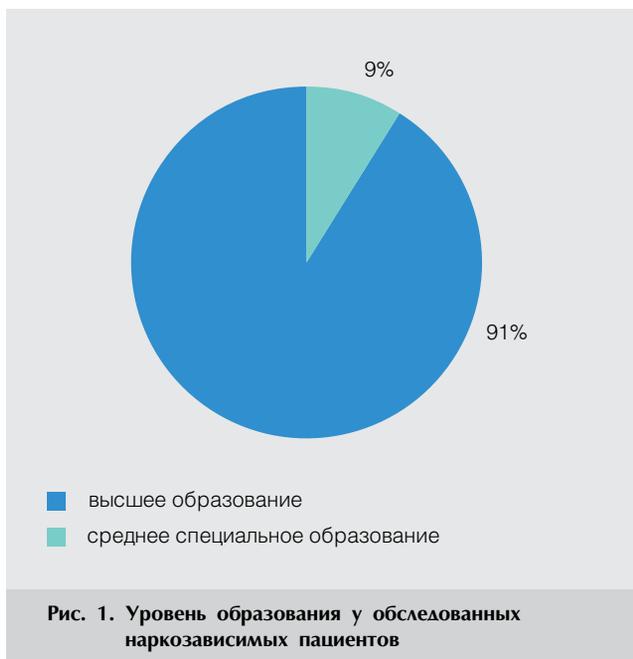
Обследование наркологических больных на ИППП проводилось следующими методиками: ИФА + МР (на сифилис), бактериоскопия, бактериологический метод-забор на транспортную среду с последующим пересевом на плотные питательные среды (на гонококковую инфекцию), ПИФ + ПЦР (на хламидийную инфекцию), бактериоскопия + ПЦР (на урогенитальный трихомониаз), ПЦР + колориметрический метод (на уреа-микоплазменную инфекцию), ПЦР (на урогенитальный герпес).

Результаты

Среди обследуемых лица, употребляющие наркотики, составили 37%, пациенты, злоупотребляющие алкоголем, — 57%, находившиеся на реабилитации — 6%. Мужчин было 226 (75%), женщин — 66 (25%).

На первом этапе исследования был составлен социальный портрет анкетированных пациентов. Опрос показал, что среди пациентов лица с высшим и неполным высшим образованием составили 9%, со средним и средним специальным — 91%, среди них 38% — рабочие и служащие, 59% — безработные и 3% — инвалиды и пенсионеры (рис. 1, рис. 2).

Нами изучались характеристики сексуальной активности пациентов. Возраст сексуального дебюта является одной из характеристик сексуального поведения человека. Среди обследованных нами наркозависимых пациентов 16% начали половую жизнь в возрасте до 14 лет; 41% — в возрасте 15—17 лет; 43% — после 17 лет (рис. 3).



Все пациенты продемонстрировали опасное сексуальное поведение: в течение последнего полугодия более одного полового партнера имели 77% пациентов (рис. 4), в течение последнего месяца — 51% пациентов (рис. 5). На наличие постоянного полового партнера указало 17%, состояли в браке — 22%. Для 95% опрошенных было свойствен-

но вступать в случайные половые связи, иметь несколько половых партнеров, иметь в качестве сексуальных партнеров представителей других групп риска: 29% наркозависимых имели контакты с проститутками (рис. 6). Только 31% пациентов использовали презервативы, при этом 46% наркозависимых считали, что презервативы не защища-

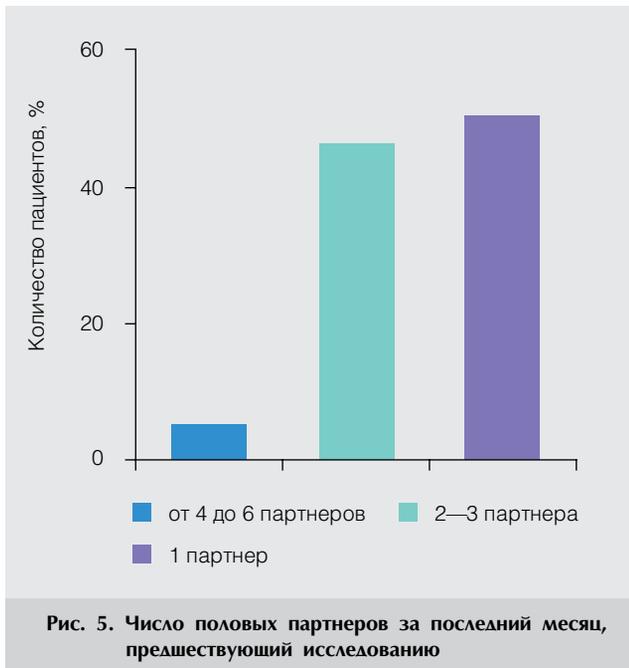


Рис. 5. Число половых партнеров за последний месяц, предшествующий исследованию

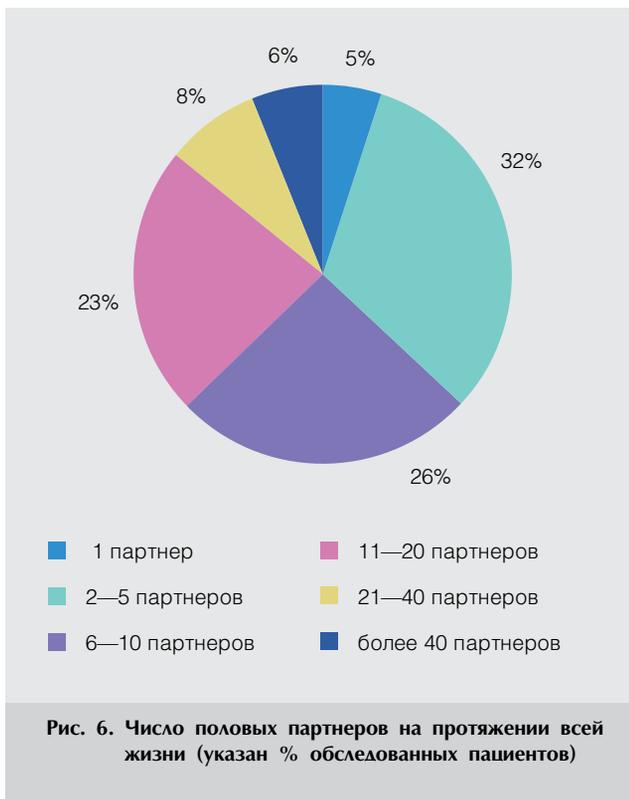


Рис. 6. Число половых партнеров на протяжении всей жизни (указан % обследованных пациентов)

ют от ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С. В качестве других причин отказа от презерватива около 40% опрошенных назвали нежелание менять свои сексуальные привычки и лишать себя удовольствия, а около 60% — уверенность в партнере.

Для 23% больных наркоманией обсуждение этой темы со своими партнерами было затруднено.

На втором этапе нашего исследования было выявлено, что среди 292 пациентов, страдающих наркоманией, число пациентов с выявленными ИППП и инфекциями, обусловленными условно-патогенной микрофлорой, составило 79 (27%): мужчин — 32, женщин — 47.

По возрасту эти больные распределились следующим образом: 18—30 лет — 33 (42%), в том числе 14 мужчин, 19 женщин; 30—45 лет — 31 (39%), в том числе 7 мужчин, 24 женщины; 45—57 лет — 15 (19%), в том числе 11 мужчин и 4 женщины. Как видно, наиболее высокий процент ИППП выявлен у женщин в возрастной группе 30—45 лет.

По структуре заболеваемости распределение было следующим: сифилис и гонококковая инфекция не выявлены, хламидиоз — 26,5% (18 мужчин и 3 женщин), трихомониаз — 11,4% (1 мужчина и 8 женщин), урогенитальный герпес — 8,8% (5 мужчин и 2 женщины), уреа-микоплазменная инфекция — 53,3% (8 мужчин и 34 женщины). Следует отметить, что у 27 (34%) пациентов — 25 женщин (31,6%) и 2 мужчин выявлено наличие микст-инфекции.

После прохождения курса лечения и реабилитации все пациенты были взяты на дообследование, лечение и диспансерное наблюдение в ГУЗ СОКВД.

Обсуждение

Результаты наших исследований показали высокую частоту заболеваемости ИППП среди пациентов наркологического профиля. Также установлено рискованное сексуальное поведение данного контингента больных, что позволяет выделять их в отдельную наиболее опасную группу риска, так как они находятся вне зоны контроля лечебных учреждений, а значит, представляют наибольшую угрозу с эпидемиологической точки зрения. Из социального портрета пациентов видно, что люди мало информированы об инфекционной опасности. В этой связи следует признать необходимость создания медицинской просветительной литературы, четко ориентированной на людей группы риска.

Наркомания и алкоголизм являются «фоном», «скрытым резервуаром» для возникновения и распространения социально значимых инфекций, которые отрицательно влияют на генофонд всего общества и могут привести к его деградации. Все социально обусловленные инфекции опасны не только для заболевшего, но и в значительной степени для его половых контактов, поэтому эти заболевания требуют организации системы активного поиска и выявления больных среди населения. Необходима разработка оптимальной стратегии диагностики, лечения и долгосрочных программ по профилактике ИППП среди наркологических пациентов. Для предотвращения распространения ИППП не-

обходима разработка организационных программ с целью работы с данной группой риска.

Литература

1. Шакуров И.Г., Кузнецов С.И., Орлов Е.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по инфекциям, передаваемым половым путем, в Самарской области/ Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии», посвященной 85-летию Самарской дерматовенерологии. 2009. С. 8.
2. Кошкина Е. А., Павловская Н.И., Коновалова С.Г. и др. Факторы риска, связанные с опасным сексуальным поведением, среди потребителей алкоголя в молодежной среде // Вопр. наркологии. 2004. Т. 1. С. 61—67.
3. Нашхоев М.Р. Социально-психологические, поведенческие характеристики секс-работниц и профилактика инфекций, передаваемых половым путем, в этой среде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2002
4. Бабий Н.А., Люльчук М.Г., Щербинская А.М. и др. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков/ Сб. материалов конференции по вопросам ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии. 2006. С. 74.
5. Кубанова А.А., Васильев М.М., Тоскин И.А. и др. Организация медицинской помощи по ИППП/ВИЧ-инфекции для мужчин, имеющих секс с мужчинами, в Москве и Московской области//Вест. дермат. и венерол. 2003. Т. 3. С. 16—17.

ИТРАЗОЛ® (Итраконазол)

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНИХОМИКОЗОВ

- **Максимально широкий спектр действия**
(воздействие на дерматофиты, дрожжевые и плесневые грибы)
- **Возможность проведения терапии без предварительной культуральной диагностики**
- **Хорошая переносимость**



ЗАО «Вертекс» Россия, 199026, Санкт-Петербург
В. О., 24-Линия, д. 27А, т./ф.: +7 (812) 329-3042



Горячая линия: 8-800-2000-305

ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОДХОД К НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

А.А. КУБАНОВА, Д.В. ПРОШУТИНСКАЯ, Л.В. ТЕКУЧЕВА, И.Н. АВДИЕНКО

Integral approach to the external therapy of atopic dermatitis

A.A. KUBANOVA, D.V. PROSHUTINSKAYA, L.V. TEKUCHEVA, I.N. AVDIYENKO

Об авторах:

А.А. Кубанова — директор, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор

Д.В. Прошутинская — старший научный сотрудник отдела детской дерматологии,

ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

Л.В. Текучева — ст. научный сотрудник ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий»

И.Н. Авдиенко — врач-дерматовенеролог ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Изложены современные представления о тактике ведения больных атопическим дерматитом. Показана ведущая роль наружной терапии с поэтапным применением увлажняющих и смягчающих средств базовой терапии, топических глюкокортикостероидов и ингибиторов кальциневрина.

Ключевые слова: атопический дерматит, глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, эмолиенты.

The article describes the current concepts of patient management tactics for patients suffering from atopic dermatitis. It also shows the leading role of the external therapy with the step-by-step administration of moisturizing and softening drugs of the baseline therapy, topical glucocorticoids and calcineurin inhibitors.

Key words: atopic dermatitis, glucocorticoids, calcineurin inhibitors, emolients.

Атопический дерматит (АтД; код L20 МКБ-10) — аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к специфическим раздражителям. Клинически АтД проявляется первично возникающим зудом, воспалением, наличием папулезных высыпаний и лихенификаций. В основе патогенеза АтД лежит измененная реактивность организма, обусловленная иммунными и неиммунными механизмами. Заболевание часто сочетается с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, поллинозом, наследственной предрасположенностью к атопии [1—3].

Термин атопия (от греч. *atopos* — необычный, чуждый) впервые был введен Соса в 1922 г. для определения наследственных форм повышенной чувствительности организма к различным воздействиям внешней среды.

Согласно современным представлениям под термином атопия понимают наследственную форму ал-

лергии, иммунопатогенетический механизм которой опосредован реактиновыми антителами класса IgE [4]. Этиология АтД окончательно не выяснена, что находит отражение в недостаточной стандартизации используемой терминологии.

Атопический дерматит — термин, наиболее распространенный в мировой литературе. В англоязычных странах нередко употребляется термин атопическая экзема, в Германии — диффузный нейродермит. Последнее название, предложенное L. Brocq в 1891 г., отражает этиологическую роль нейрогенных факторов в развитии данного заболевания. Историческое значение имеют такие термины, как прурито Бенье, конституциональная экзема, эксудативный экзематоид и т. д.

АтД является распространенным заболеванием и имеет большую социальную значимость, так как нередко приводит к физической и психоэмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи. Следует отметить, что в развитых странах частота встречаемости данного заболевания за последние десятилетия значительно возросла и составляет 2—5% в популяции, у детей и подростков достигая 15—20%, при этом максимальные показатели отмечаются в странах северной Европы [5, 6]. Экономический ущерб, причиняемый АтД, только в США составляет около 1 млрд долларов в год [7].

В диагностике АтД достигнут значительный прогресс после разработки в 1980 г. J. Hanifin и G. Rajka

диагностических критериев АтД [8]. Согласно этим критериям для диагностики атопического дерматита необходимо наличие как минимум 3 из 4 основных критериев и 3 из 23 дополнительных. В дальнейшем диагностические критерии неоднократно пересматривались. Для оценки тяжести течения АтД наиболее часто используется индекс SCORAD (SCORing AD), разработанный в 1994 г. [9].

До настоящего времени многие аспекты, связанные с этиологией, патогенезом и подходами к лечению АтД, остаются недостаточно изученными. В то же время в тактике ведения больных АтД появился ряд новых акцентов, в частности возросла роль базовой терапии, направленной на восстановление эпидермального барьера. Одновременно произошла переоценка ряда направлений терапии, ранее считавшихся незыблемыми. Так, если 15—20 лет назад блокаторы рецепторов гистамина и стабилизаторы мембран тучных клеток считались важной составляющей терапии АтД, то сегодня в ряде руководств постулируется, что гистаминоблокаторы II и III поколения, а также стабилизаторы мембран тучных клеток не эффективны при лечении данного дерматоза, а уменьшение зуда при использовании гистаминоблокаторов I поколения связано не с антигистаминным, а с седативным эффектом препаратов [10—12].

Существующие методы лечения, предлагаемые в вышеупомянутых руководствах, можно разделить на местные и системные. Системная терапия АтД (цитостатики, глюкокортикостероиды-ГКС, ПУВА-терапия) обычно назначается только в тяжелых, резистентных к наружной терапии случаях. Основой лечения большинства больных АтД является местная терапия, включающая базовые средства ухода за кожей и местные иммуносупрессивные препараты: ГКС, ингибиторы кальциневрина.

Базовая терапия АтД должна включать рациональный уход за кожей, направленный на восстановление нарушенной функции кожного барьера путем использования смягчающих и увлажняющих средств, а также выявление и устранение контакта со специфическими и неспецифическими триггерами. К числу последних относятся контактные раздражители (например, плотно прилегающая одежда из синтетической ткани или шерсти), химические факторы (в том числе мыло и прочие детергенты), пищевые и ингаляционные аллергены, микробная колонизация кожи, влияние климата, воздействие высоких температур, а также психогенные факторы.

Одной из важных особенностей АтД является выраженная сухость кожи, обусловленная повреждением кожного барьера и усилением трансэпидермальной потери воды. Это связано с нарушением процессов кератинизации, детерминированным генетическим дефектом белка филаггрина, а также изменением липидного состава кожного барье-

ра (снижение содержания керамидов I и III на фоне повышения содержания холестерина). Кроме того, изменяется pH кожных покровов, значение которого повышается до 6,5—7,5 (в норме 5,5), что облегчает обсеменение бактериальной и грибковой микрофлорой.

В этой связи больным АтД желательно при проведении водных процедур использовать теплую воду, а также применять вместо обычного мыла и гелей для душа мягкие очищающие средства с pH, соответствующим pH нормальной кожи (5,5—6,0), чтобы предотвратить нарушение кислотной мантии Маркиони и избежать дальнейшего повреждения липидного барьера кожи. Рекомендуются постоянное применение смягчающих и увлажняющих средств ухода за кожей, в том числе и в период ремиссии.

Данные клинических исследований подтверждают, что эффект смягчающих средств тем более выражен, чем более липидный состав соответствует составу нормальной кожи [13, 14]. В этой связи все большую популярность приобретают смягчающие средства, имеющие в своем составе керамиды, холестерин, свободные жирные кислоты и т. д. в физиологическом соотношении.

Основными местными препаратами, применяемыми для лечения обострений АтД, являются ГКС и ингибиторы кальциневрина, обладающие противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами.

Противовоспалительное действие наружных ГКС опосредовано несколькими различными механизмами. Молекула стероида присоединяется к специфическому цитоплазматическому рецептору и транспортируется в ядро клетки, где взаимодействует с участками ДНК, обладающими высокой способностью к связыванию. Под влиянием стероидов клетки-мишени начинают синтезировать белки, называемые липокортинами. Существует мнение, что эти белки способны ингибировать фосфолипазу A2 и ферменты, необходимые для синтеза арахидоновой кислоты. Этот механизм ингибирования приводит к подавлению формирования многих активных медиаторов воспаления, таких как простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и др. Кроме того, существуют данные, что эти белки уменьшают проницаемость стенок сосудов, что в сочетании с другими механизмами и обеспечивает противовоспалительный эффект стероидов [15].

На сегодняшний день топические ГКС являются основой местной терапии при обострениях АтД. Согласно Европейской классификации (Miller J., Munro D., 1980) выделяют четыре класса данных препаратов в зависимости от их активности. Препараты первого класса (слабые), к которым относятся гидрокортизон, преднизолон и др., применяются преимущественно для лечения детей в возрасте

до 6 мес., а также при слабовыраженных воспалительных явлениях у взрослых, особенно при локализации очагов на лице, шее и в области складок. Препараты второго класса с умеренной активностью (флуметазон, флуокортон и т. д.) могут быть назначены больным при отсутствии эффекта от применения ГКС первого класса, а также при более выраженном воспалительном процессе. У больных с упорным течением АтД, а также для быстрого купирования островоспалительных явлений целесообразно применение местных ГКС третьего класса (сильные) — гидрокортизона бутират, бетаметазона валерат, мометазона фуруат, метилпреднизолона ацепонат и др. Четвертый класс местных ГКС (очень сильные) — клобетазола пропионат — применяется исключительно в случаях неэффективности препаратов первых 3 классов.

Выбор ГКС определяется тяжестью течения АтД.

Местное применение ГКС может сопровождаться рядом нежелательных побочных реакций: развитием атрофии кожи, стрий, угревых высыпаний, гирсутизма, инфекционных осложнений, а при нанесении на обширные участки кожи — системным действием в результате трансдермальной абсорбции.

Во избежание развития нежелательных реакций необходимо соблюдать меры предосторожности:

- минимальная частота аппликаций;
- минимально необходимая длительность применения (не более 4 нед., у детей — не более 2 нед.), интермиттирующие курсы;
- аппликации на площадь не более 20% поверхности кожи;
- индивидуальный выбор адекватной лекарственной формы (мазь, крем, лосьон и т. д.);
- применение в сочетании с увлажняющими средствами.

В ряде клинических исследований было показано, что использование топических ГКС совместно со смягчающими/увлажняющими средствами позволяет уменьшить курсовую дозу ГКС.

В настоящее время предпочтение следует отдавать современным нефторированным ГКС — гидрокортизона 17-бутирату, мометазона фуруату, метилпреднизолона ацепонату и др. Они являются сильными ГКС (третий класс), при этом отличаются значительно большей безопасностью, чем фторированные препараты предыдущего поколения (триамцинолона ацетонид, флуоцинолона ацетонид и др.).

Риск развития побочных эффектов при стероидной терапии, ограничение длительности применения топических ГКС и ряд других факторов определили необходимость поиска новых топических средств с иммуносупрессивной активностью. Научный поиск привел к открытию новой группы нестероидных топических противовоспалительных средств — ингибиторов кальциневрина, действие

которых опосредовано ингибированием фосфатазной активности кальциневрина.

Это делает невозможным дефосфорилирование и транслокацию ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), необходимого для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию ключевых для Т-клеточного иммунного ответа цитокинов. В настоящее время существуют два препарата этой группы — пимекролимус (крем 1%) и такролимус (мазь 0,03% и 0,1%). В ряде международных клинических исследований было продемонстрировано, что активность такролимуса значительно выше, чем активность пимекролимуса [16—18]. В связи с чем такролимус показан для лечения АтД средней степени тяжести и тяжелых форм (у детей и подростков от 2 до 16 лет — мазь 0,03%, у взрослых — мазь 0,1%), а пимекролимус — для лечения АтД легкой и средней степени тяжести (в США и Евросоюзе назначается также с 2-летнего возраста, в Российской Федерации допускается применение начиная с 3 мес. жизни).

Однако практикующему врачу-дерматологу нередко сложно сделать выбор в существующем многообразии наружных средств для лечения АтД. В связи с этим с целью систематизации подхода к выбору топических средств в последних международных руководствах по лечению АтД была предложена модель ступенчатой терапии данного заболевания, согласно которой выбор средств определяется тяжестью течения АтД [10, 12].

Согласно данной модели в период ремиссии АтД, когда единственным проявлением заболевания является сухость кожи, показаны только базовая терапия, включающая использование смягчающих и увлажняющих средств, а также исключение контактов с триггерными факторами. При легком течении заболевания (индекс SCORAD < 15) на фоне продолжения базовой терапии проводится лечение наружными ГКС слабой или умеренной активности и/или ингибиторами кальциневрина. При средне-тяжелом течении АтД (индекс SCORAD 15—40) на фоне базовой терапии назначают сильные наружные ГКС и/или ингибиторы кальциневрина, а также УФО-облучение. При тяжелом течении АтД (индекс SCORAD > 40) показана системная терапия или ПУВА-терапия на фоне наружного применения ГКС и/или ингибиторов кальциневрина и базовой терапии (рис. 1).

Помимо названных средств при АтД любой степени тяжести может быть показано местное применение антибактериальных и/или противогрибковых средств, поскольку роль бактериальных и грибковых антигенов, в частности суперантигенов золотистого стафилококка, в патогенезе АтД на сегодняшний день считается доказанной.

У больных АтД из-за сниженной антимикробной резистентности отмечается высокая обсемененность кожных покровов золотистым стафилококком



ком. *S. aureus* может высеваться у 55—75% больных с видимо непораженной кожей, у 85—91% пациентов из очагов лихенификации, у 80—100% больных из экссудативных очагов поражения кожи. Для сравнения: у лиц, не страдающих АтД, данный микроорганизм обнаруживается на коже лишь у 5%. Кроме того, у больных АтД достоверно чаще выявляется колонизация кожи грибами родов *Malassezia* и *Candida*, которые также могут служить источником сенсибилизации [19—25].

В соответствии с европейскими рекомендациями антибактериальную терапию следует назначать только при наличии признаков вторичного инфицирования [10]. В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что эффективность сочетанного местного применения антибиотиков и ГКС выше, чем изолированного применения, исходя из этого в некоторых случаях целесообразно назначение комбинированных препаратов [23, 24].

На основании описанной выше ступенчатой модели лечения компанией Астеллас была разработана концепция этапного подхода к наружной терапии АтД. В указанную модель наружной терапии АтД входят серия смягчающих и увлажняющих средств

Локобейз, топический глюкокортикостероид Локоид (гидрокортизона 17-бутират), комбинированный препарат Пимафукорт (неомицин + натамицин + гидрокортизон) и ингибитор кальциневрина Протопик (такролимус).

Наличие такой гаммы продуктов позволило сформировать концепцию наружной терапии АтД, полностью отвечающую современным международным рекомендациям. Данная концепция получила название SkinSense (рис. 2).

Основными компонентами эпидермального липидного барьера являются керамиды, холестерин и свободные жирные кислоты. Это объясняет тот факт, что наружные средства, имеющие в своем составе указанные компоненты в физиологическом соотношении, значительно ускоряют восстановление эпидермального барьера. С учетом этих знаний было разработано средство Локобейз Рипеа, в состав которого входят керамид III, холестерин и свободные жирные кислоты в физиологическом соотношении. Данное средство содержит 63% липидов и имеет форму эмульсии «вода-в-масле», что наилучшим образом отвечает задаче ухода за атопичной кожей, склонной к особой сухости.



Помимо эссенциальных липидов, восстанавливающих структуру эпидермального барьера, Локобейз Рипеа содержит вазелин и жидкий парафин, обеспечивающие окклюзионный эффект и уменьшающие трансэпидермальную потерю воды. В состав средства входит также глицерин, который является гидратантом и удерживает воду в роговом слое эпидермиса, оказывая увлажняющий и смягчающий эффект. Содержащиеся наночастицы твердого парафина улучшают косметические свойства и способствуют переносу эссенциальных липидов в глубокие слои эпидермиса, что обуславливает продолжительность действия до 24 ч. Наличие трометамин поддерживает необходимый уровень pH (слабокислая), оптимальный для восстановления кожного барьера.

Одним из важных преимуществ Локобейз Рипеа является отсутствие консервантов, красителей и отдушек, что минимизирует риск развития контактных аллергических реакции у больных АтД.

Эффективность применения Локобейз Рипеа при АтД была подтверждена в ряде клинических исследований, отметивших уменьшение курсовой дозы топических ГКС при совместном их применении с данным эмолиентом [28—32].

Локоид (0,1% гидрокортизона 17-бутират) содержит гидрокортизон, этерифицированный масляной кислотой в положении С17. Согласно Европейской классификации (Miller J.A., Munro D.D., 1980), данный препарат относится к группе сильных топических ГКС.

Благодаря высокому содержанию липидов роговой слой служит резервуаром для гидрокорти-

зона бутирата. После местного нанесения гидрокортизона 17-бутират абсорбируется кожей, где, как полагают, он быстро и в значительной степени превращается в менее активную форму, гидрокортизона 21-бутират. На следующем этапе это соединение распадается до гидрокортизона и масляной кислоты. Так как Локоид активно метаболизируется в коже, его эффекты ограничены лишь эпидермисом, и системная абсорбция исходного ГКС остается минимальной. С этим связана низкая частота развития нежелательных реакций при применении Локоида по сравнению с фторированными ГКС.

По соотношению эффективность/безопасность данный препарат заслуживает внимания, так как обладает безопасностью на уровне гидрокортизона, являющегося слабым ГКС (первый класс), и при этом активностью, соответствующей третьему классу (сильный ГКС). Он не угнетает функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей и не подавляет синтез коллагена фибробластами [33—35].

Среди лекарственных форм Локоида на российском рынке сейчас представлена только мазь, однако на регистрации в Фармакологическом комитете находятся крем, липокрем и креоло.

Локоид Липокрем представляет собой эмульсию типа «масло-в-воде», содержащую 70% липидов и 30% воды и обладающую свойствами и крема, и мази. Высокое содержание липидов придает Липокрему свойства, сравнимые с мазью в плане восстановления барьерной функции кожи и уменьшения ее сухости. Содержание воды обеспе-

чивает косметические свойства, характерные для крема: отсутствие пятен после нанесения, легкая смываемость.

Локоид Крело представляет собой суспензию типа «масло-в-воде», содержащую 85% воды и 15% липидов. Суспензию «масло-в-воде» считают кремом при высоком содержании липидов или молочком — при низком. Локоид Крело не относится ни к одной из этих категорий. Для его описания был принят термин «крело», т. е. кремный лосьон. Он предназначен для использования на обширных поверхностях экссудативного поражения кожи и для применения на коже с волосяным покровом.

Локоид разрешен к применению у детей с 6-месячного возраста, может применяться на участках кожи, способных к высокой абсорбции (лицо, складки), а также наноситься на обширные поверхности тела. Препарат применяется 1—3 раза в день.

В случае если АТД протекает с признаками вторичного инфицирования, целесообразно применение комбинированного препарата Пимафукурт. Данный препарат выпускается в форме крема и мази, содержащих в 1 г препарата 10 мг фунгицидного агента натамицина, 3,5 мг антибиотика неомицина и 10 мг глюкокортикостероида гидрокортизона. Подобный состав обеспечивает широкий спектр антибактериального и фунгицидного действия, включая грамположительную и грамотрицательную бактериальную флору, а также дрожжевые, дрожжеподобные и плесневые грибы, в сочетании с противовоспалительным эффектом. Крайне низкая абсорбция натамицина и неомицина сводит к минимуму риск побочных эффектов, а гидрокортизон считается самым безопасным среди ГКС, что дает возможность применять Пимафукурт на чувствительных участках кожи (лицо, шея, складки), при беременности, у детей младшего возраста. В ряде клинических исследований продемонстрированы эффективность и безопасность данного препарата [42—47].

Протопик (такролимус мазь 0,1% и 0,03%) — наиболее активный представитель новой группы препаратов — ингибиторов кальциневрина. Предназначен для лечения АТД средней тяжести и тяжелого течения, в том числе стероид-резистентных форм. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что Протопик обладает эффективностью, сравнимой с таковой сильных ГКС, при этом лишен присущих ГКС побочных эффектов (в частности, не вызывает атрофии кожи) [36—39].

Эти свойства обеспечивают возможность нового подхода — поддерживающей терапии АТД в период ремиссии, когда Протопик назначается дважды в неделю в течение длительного времени. Эффективность данной схемы лечения была подтверждена в рамках масштабных многоцентровых рандоми-

зированных плацебо-контролируемых клинических исследований (проект CONTROL), в ходе которых дети и взрослые получали лечение Протопиком в течение 12 мес. И у взрослых, и у детей поддерживающая терапия привела к высокодостоверному ($p < 0,001$) увеличению продолжительности ремиссии и уменьшению числа обострений [40, 41].

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что концепция SkinSense — новый ценный инструмент в руках практикующих дерматологов, позволяющий индивидуально подбирать наружную терапию для больных с АТД. Имея в своем распоряжении полную линейку наружных средств с многообразием лекарственных форм наряду с алгоритмом их выбора, врач сможет делать более обоснованный выбор наружной терапии исходя из индивидуальной клинической картины, что в свою очередь повлечет повышение эффективности лечения и качества жизни пациентов.

Литература

1. Ring J., Przybilla B., Ruzicka T., eds. Handbook of Atopic Eczema, 2nd edn., Springer, Heidelberg, 2006.
2. Ring J. Allergy in Practice. Springer, Heidelberg, 2004.
3. Johansson S.G.O., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 113. P. 832—836.
4. Клиническая алергология: Рук-во для практических врачей / под ред. акад. Хайтова Р.М. — М.: МЕДпресс-информ, 2002.
5. Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009 Aug 31.
6. Anonymous. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. // Lancet. 1998. Vol. 351. P. 1225—32.
7. Carrol CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleisher AB Jr, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family and society. // Pediatr. Dermatol. 2005. Vol. 22. P. 192—199.
8. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Derm. Venereol. (Stokh) 1980. Vol. 92 (Suppl.). P. 44—47.
9. Oranje A.P., Glazenburg E.J., Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek F.B. // Br. J. Dermatol. 2007 Oct. Vol. 157, № 4. P. 645—8.
10. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. // Allergy. 2006. Vol. 61. P. 969—987.
11. Werfel T., Aberer W., Augustin M., et al. // JDDG. 2009 (Suppl 1). S1—S46.
12. Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al. // JEADV journal compilation. Aug. 2009.
13. Mao-Qiang M., Feingold K.R., Thornfeldt C.R., Elias P.M. // J. Invest. Dermatol. 1996. Vol. 106. P. 1096—1101.
14. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y., et al. // J. Invest. Dermatol. 2009. Vol. 129. P. 1892—1908.
15. Кочергин Н.Г. // Consilium Provisorum. Т. 2, № 4.
16. Luger T., Van Leent E.J., Graeber M., Hedgcock S. et al. // Br. J. Dermatol. 2001. Vol. 144. P. 788—94.
17. Fleischer A.B. Jr., Abramovits W., Breneman D., Jaracz E. // J. Dermatolog. Treat. 2007. Vol. 18, № 3. P. 151—7.
18. Ashcroft D.M., Dimmock P., Garside R. et al. // BMJ. 2005 Mar. Vol. 5, № 330 (7490). P. 516.
19. Leyden I.L., Marples R.R., Kligman A.M. // Br. J. Dermatol. 1974. Vol. 90. P. 525—530.
20. Remitz A., Kyllonen H., Gran kind H., Reitamo S. // J. Allergy. Clin. Immunol. 2001. Vol. 107. P. 196—197.
21. Cho S.H., Strickland I., Tomkinson A., Fehringer A.P. et al. // J. Invest. Dermatol. 2001. Vol. 116. P. 658—663.
22. Foster T.J., Hook M. // Trends Microbiol. 1998. Vol. 6. P. 484—488.
23. Cho S.H., Strickland I., Boguniewicz M., Leung D.Y. // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108. P. 269—274.

24. Morishita Y., Tada J., Sato A., Toi Y. et al. // *Clin. Exp. Allergy*. 1999. Vol. 29. P. 1110—1117.
25. Faegermann J. // *Clin. Microbiol. Rev.* 2002. Vol. 15. P. 545—63.
26. Leyden J.J., Kligman A.M. // *Br. J. Dermatol.* 1977. Vol. 96. P. 179—87.
27. Nilsson E.J., Henning C.G., Magnusson J. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992. Vol. 27. P. 29—34.
28. Kucharekova M., Schalkwijk J., Van De Kerkhof P.C., et. al. // *Contact Dermatitis*. 2002. Vol. 46, № 6. P. 331—338.
29. Berardesca E., Barbaresi M., Veraldi S., Pimpinelli N. // *Contact Dermatitis*. 2001. Vol. 45. P. 280—85.
30. Kawashima M. // *Skin Research*. 2002. Vol. 1. P. 338—346.
31. Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н., Короткий Н.Г. // *Вопр. практич. педиатрии*. 2009. Т. 4, № 4. С. 21—25.
32. Елисютина О.Г., Лапшин Н.Н., Филимонова Т.М. и соавт. // *Росс. аллергол. журн.* 2009. № 4. С. 75—81.
33. Saarni H. et al. // *Br. J. of Dermatol.* 1980. Vol. 103. P. 167—173.
34. Eichenfield L. et al. // *Pediatric. Dermatology*. 2007. Vol. 24, № 1. P. 81—84.
35. Marten R.H. et al. // *Dermatologica*. 1980. Vol. 160. P. 261—269.
36. El-Batawy M.M.Y., Bosseila M.A.W., Mahsali H.M., Hafez V.S.G.A. // *J. of Dermatol. Science*. 2009. Vol. 54. P. 76—87.
37. Gupta A.K., Adamiak A., Chow M. // *JEADV*. 2002. Vol. 16. P. 100—114.
38. Assman T., Horney B., Ruzicka T. // *Expert Opin. Pharmacother.* 2001. Vol. 2, № 7. P. 1167—1175.
39. Rustin M.H.A. // *BJD*. 2007. Vol. 157. P. 861—873.
40. Thaci D., Reitamo S., Ensenat M.A.G. et al. // *BJD*. 2008. Vol. 159. P. 1348—1356.
41. Wollenberg A., Reitamo S., Atzori F. et al. // *Allergy*. 2008. Vol. 63. P. 742—750.
42. Pasyk K., Laskownicka Z., Zemburowa K., Porebska A. // *Mykosen*. 1976 Jul. Vol. 19, № 7. P. 241—6.
43. Galonaki S. // *Landarzt*. 1967 Dec. Vol. 20, № 43 (35). P. 1748—9.
44. Jaeschke H., Heineke E. // *Munch. med. wochenschr.* 1968. Vol. 110. P. 2592—2595.
45. Nosko L. // *Wien med wochenschr* 1970. Vol. 120. P. 574—577.
46. Хлебникова А.Н. // *Клин. дерматол. и венерол.* 2007. № 2. С. 79—83.
47. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. // *Клин. дерматол. и венерол.* 2007. № 4. С. 25—29.



Сильное, но нежное местное лечение.

Сильный в действии, нежный по природе. Использовать ЛОКОИД – значит достигать высокой эффективности при профиле безопасности мягкого гидрокортизона.^{1,2}

ЛОКОИД®
ГИДРОКОРТИЗОН 17-БУТИРАТ



СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЛОКОИД (пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению Локоида перед назначением).

Мазь для наружного применения 0,1%. 1 г мази содержит 1 мг активного вещества гидрокортизона 17-бутирата. **Фармакотерапевтическая группа.** Глюкокортико-стероид для наружного применения. **Показания.** Поверхностные, неинфицированные, чувствительные к местным глюкокортикоидам заболевания кожи: экзема, дерматит, псориаз. **Противопоказания:** розовые угри; аспе vulgaris; дерматит; периоральный, генитальный зуд; дерматиты, осложненные бактериальной, грибковой, вирусной инфекциями; повышенная чувствительность к препарату. **Беременность и лактация.** Глюкокортикоиды проникают через плаценту. Воздействие на плод может быть особенно выраженным при нанесении препарата на большие поверхности. Нет данных о

количестве гидрокортизона, выделяющегося с грудным молоком; рекомендуется соблюдать особую осторожность при назначении препарата в период лактации. **Способ применения и дозы:** Небольшие количества препарата наносят на пораженную кожу 1–3 раза в сутки. При появлении положительной динамики препарат применяют от 1 до 3 раз в неделю. Доза препарата, используемая в течение недели, не должна превышать 30–60 г. **Применение в детском возрасте.** Применять у детей с 6 месячного возраста. В случае применения препарата у детей, на область лица или под окклюзионные повязки продолжительность курса лечения необходимо сокращать. В контрольных исследованиях у детей, которые еженедельно получали 30–60 г Локоида не было выявлено нарушений функции коры надпочечников. **Побочные действия.** Местные реакции: редко – раздражение кожи. При длительном применении и/или нанесении на большие поверхности возможны системные побочные эффекты, характерные для ГКС. Риск возник-

новения побочных эффектов при применении Локоида ниже, чем при применении галогенизированных стероидов. **Взаимодействие с другими средствами:** данных нет. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°C.

ЗАО «Астеллас Фарма» 109147, Москва, Марксистская ул., 16.
Регистрационное удостоверение: П №013840-01.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Beurey J, Weber M, Galand C et al. Comparative study of 17-butyrate hydrocortisone 0,1% (LOCOID Lipocream) and betamethasone dipropionate ointment in treatment of sub acute and chronic eczema. Journal International de Medecine [JIM] 1988; 107: 68–70.
2. Saarni H et al. Effect of five anti-inflammatory steroids on collagen and glycoaminoglycan synthesis in vitro. Br J of Dermatol, 1980; 103: 167–73.

НЕЙРОСИФИЛИС: ОТ ДИАГНОЗА К ЛЕЧЕНИЮ

ЧАСТЬ I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА

М.В. РОДИКОВ, В.И. ПРОХОРЕНКОВ

Neurosyphilis: from the diagnosis to treatment Part I. The epidemiology, pathology and clinic

M.V. RODIKOV, V.I. PROKHORENKOV

Об авторах:

М.В. Родиков — доцент кафедры нейрохирургии и неврологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета, к.м.н.

В.И. Прохоренков — заведующий кафедрой дерматовенерологии Красноярского государственного медицинского университета

Обсуждается современное состояние вопроса поражения нервной системы при сифилисе. Приведены данные по эпидемиологии, патогенезу и клиническим проявлениям нейросифилиса.

Ключевые слова: нейросифилис, эпидемиология, патогенез, клинические проявления.

The modern views a lesion of a nervous system at a syphilis are discussed. Data on epidemiology, pathology and clinical signs of neurosyphilis are cited.

Key words: neurosyphilis, epidemiology, pathology, clinical signs.

Организм человека реагирует на инвазию бледной трепонемы по-разному и зачастую при отсутствии адекватного лечения — непредсказуемо. В основе этой реакции лежат индивидуальные особенности иммунной системы больного. Бледная трепонема может избирательно воздействовать на отдельные системы организма, оставляя нетронутыми другие. На сегодняшний день пока еще нет достаточно определенных прогностических критериев течения сифилитической инфекции, свидетельствующих о возможности развития висцеральной патологии. Веро-

ятный исход сифилиса был статистически определен еще Bruusgaard и Moore [9] (таблица 1).

В настоящее время С. Магга из Вашингтонского университета [5] выдвигает концепцию *нейроинвазии и очищения*: в результате инвазии *T. pallidum* в центральную нервную систему (которая может происходить у 70% больных ранним сифилисом) могут развиваться три исхода: 1) спонтанное разрешение без развития воспалительного процесса; 2) транзиторный менингит, который тоже разрешается спонтанно; 3) персистирующий менингит, возникающий

Таблица 1

Исходы нелеченого сифилиса (473 больных)

Форма сифилиса	Исход
Добркачественный поздний сифилис	12,2 %
Сердечно-сосудистый сифилис	12,8 %
Нейросифилис	9,5 %
Латентный сифилис	14,1 %
Полная излеченность	27,9 %
Смерть от других причин	22,6 %
Смерть от сифилиса	0,9 %



вследствие того, что очищения ЦНС от возбудителя не происходит.

Вопрос, на который до сих пор нет убедительно-го ответа: почему у некоторых больных развивается прогрессивный паралич, у некоторых сухотка спинного мозга, а другие страдают менинговаскулярным сифилисом? Почему спирохетами повреждается головной мозг в одном случае, спинной мозг — в другом и мозговые оболочки или кровеносные сосуды в третьем случае? Много лет назад Edinger (1908 г.) сформулировал «*ersatz theorie*», или теорию стресса, которая основывалась на том, что чрезмерные эксцессы ослабляют нервную систему и делают ее более уязвимой. Он считал, что почталъон будет предрасположен к развитию спинной сухотки, а философ к прогрессивному параличу. Несмотря на оригинальность, факты не подтвердили эту теорию. Для объяснения эволюции нейросифилиса были предложены и другие гипотезы: хроническая астения, половые излишества, эмоциональные расстройства и авитаминоз — все они в дальнейшем были отвергнуты из-за отсутствия патогистологических доказательств. В целом следует признать, что индивидуальные различия в реакции на сифилитическую инфекцию могут быть адекватно объяснены

только при всестороннем изучении локального и системного иммунного ответа на нее.

Эпидемиология

Проводя историческую оценку эпидемиологии нейросифилиса, можно выделить три периода, в каждом из которых распространенность сифилитического поражения нервной системы значительно отличалась от предыдущего. Во всех периодах показатель заболеваемости нейросифилисом напрямую зависел от уровня общей заболеваемости населения сифилисом и качества проводимой терапии.

I период — «допенициллиновый» период (до 1945 г.) — исторический период наиболее высокой заболеваемости и распространенности нейросифилиса, несмотря на использование в его терапии весьма агрессивных химиопрепаратов (ртуть, арсеноксиды, висмут, йод). В Москве в 1930 г. больные нейросифилисом составляли 10% от всех неврологических больных, смертность от него — 1,5% [2]. В Австрии в 1913 г. среди общего количества больных сифилисом было зарегистрировано 10,5% больных нейросифилисом, из них — 4,8% больных прогрессивным параличом, 2,7% спинной сухоткой и 3,2% цереброспинальным сифили-

сом [7]. В Германии в 1908 г. насчитывалось 14% больных нейросифилисом от общего количества заболевших [11]. В Великобритании в 1941 г. поздний нейросифилис стал причиной смерти 600 больных. В США в 1945 г. в психиатрических больницах находилось 8—10% больных прогрессирующим параличом, а в целом нейросифилис составлял 29% всех нервных заболеваний, или 4,3 случая на 100 000 населения [8].

II период — период «регресса заболеваемости» (1945 г. — конец 80-х гг.). Введение в арсенал сифилитологов препаратов пенициллина в 1943 г. привело к тому, что смертность в США от поздних форм сифилиса нервной системы к 1967 г., по сравнению с 1940 г., снизилась на 89%, а число случаев сифилитических психозов в 1970 г. — на 98%. В целом заболеваемость нейросифилисом в США в 1960 г. составила только 0,4 случая на 100 000 населения. В Великобритании в 1968 г. смертность от поздних форм нейросифилиса уменьшилась в 25 раз [8]. Заболеваемость нейросифилисом в СССР, по данным 1967 г., составляла 0,024% от всех больных сифилисом [3]. В целом к середине 50-х годов сифилитическая природа поражений нервной системы регистрировалась во всем мире только у 1% больных, что позволило на конгрессе невропатологов в Париже (1955 г.) поставить вопрос: «Конец сифилису нервной системы?»

III период — период «нового подъема заболеваемости» (1990 г. — настоящее время). Зарубежные исследователи связывают увеличение распространенности нейросифилиса с учащением агрессивного течения сифилиса, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией.

Особенно это актуально для США, где заражённость сифилисом среди ВИЧ-инфицированных колеблется от 3% до 35% [6]. На этом фоне сифилис в кратчайшие сроки вызывает поражение нервной системы у 15,7 % больных. В Российской Федерации увеличение заболеваемости нейросифилисом, особенно его поздними формами, обусловлено отдаленными последствиями последней эпидемии сифилиса в середине 90-х годов прошлого века (заболеваемость сифилисом в 1997 г. составила 277,6 человека на 100 тыс. населения), во время которой часть больных либо уклонилась от терапии, либо получила недостаточное лечение. Прогрессивное увеличение числа случаев регистрации нейросифилиса за период 1992—2007 гг., по данным ФГУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава, представлено на рис. 2. В 2006 г. заболеваемость ранним нейросифилисом в Российской Федерации составила 0,1 на 100 тыс. населения, поздним нейросифилисом 0,3 на 100 тыс. населения [4]. Если в структуре клинических форм сифилиса, по данным официальной государственной статистики, поздний нейросифилис в 2003 г. составлял 0,17% от всех форм, то в 2007 г. на его долю приходилось уже 0,52% [1].

Патогенез, механизмы развития

Несмотря на давнюю историю изучения нейросифилиса, в понимании патогенеза этого заболевания до сих пор остается много неясного. Опираясь на наш опыт работы с больными нейросифилисом, литературные данные, результаты собственных гистологических исследований, мы разработали свою

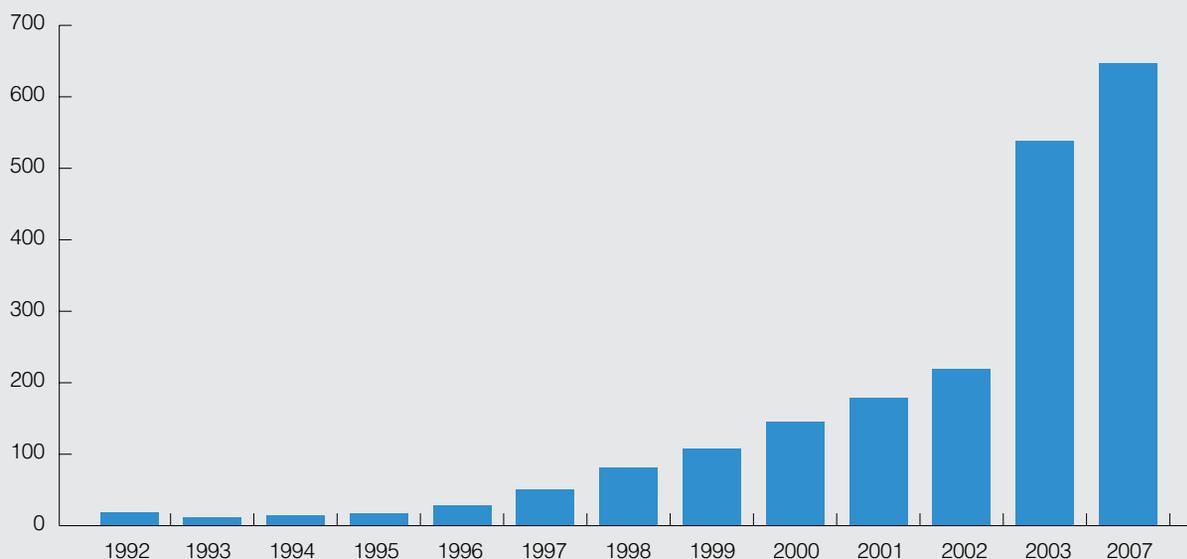


Рис. 2. Число зарегистрированных случаев нейросифилиса в России с 1992 по 2007 г. (абс.)

классификацию поражений нервной системы при сифилисе (таблица 2). Термин нейросифилис подразумевает целый спектр симптомов поражения нервной системы, которые по мере прогрессирования заболевания трансформируются один в другой или сосуществуют в виде динамического состояния. Предлагаемая систематизация отличается от статистических форм нейросифилиса по МКБ-10, так как основана на клинико-морфологическом принципе и включает современные формы сифилиса нервной системы, которые встречаются наиболее часто. Исключены редко встречающиеся формы, такие как сифилитический полиневрит, сифилитический хронический полиомиелит, сифилитический паралич Эрба и др., специфичность которых в свете современных представлений является сомнительной.

Когда инфекция становится генерализованной, центральная нервная система вовлекается почти во всех случаях. В этот период развивается спирохетозный сепсис и проникновение спирохет из менингеальных и/или хориоидных сосудов и лакун в мягкие мозговые оболочки. На этой стадии спирохеты обнаруживаются в цереброспинальной жидкости прежде, чем в ней происходят какие-либо химические и клеточные изменения. Находясь в мягких мозговых оболочках, *T. pallidum* вызывает реакцию

в мезодермальной ткани в виде периваскулярной инфильтрации лимфоцитами, плазматитами и иногда полиморфноядерными лейкоцитами (фото 1). Эти клетки накапливаются в мягкой и паутинной мозговых оболочках вокруг сосудов, происходит пролиферация гистиоцитов. И если заболевание протекает долгое время, в последующем наступает фибропластическая организация. Самые ранние стадии *сифилитического лептоменингита* (воспаление мягкой и паутинной оболочек) могут быть бессимптомными. Только скрупулезное микроскопическое исследование выявляет локальную или диффузную инфильтрацию мягких мозговых оболочек лимфоцитами и плазматитами. При этом не обнаруживаются гидроцефалия и изменения эпендимы желудочков мозга. Если воспалительный процесс в мягких мозговых оболочках становится более интенсивным, фиброзная тканевая реакция может быть резко выражена. Паралич черепных нервов наступает вследствие компрессии нервного корешка экссудатом и фиброзной тканью или вследствие тромбоза питающих сосудов. Наряду с менингеальной реакцией имеется и общая эпендимная реакция, вызванная вероятно присутствием спирохет в жидкости желудочков. Конечной фазой спирохетозного эпендиматита является патологическое разрастание субэпендимной нейроглии — «грануляр-

Таблица 2

Клинико-морфологическая классификация нейросифилиса

Нейросифилис	Патоморфология
Бессимптомный (скрытый) сифилитический менингит: а) острый; б) хронический	Сифилитический хориоэпендиматит без явлений раздражения мозговых оболочек, но в цереброспинальной жидкости присутствуют характерные для нейросифилиса отклонения, может быть, мягкий энцефалит или артериит
Сифилитический менингит: а) сифилитический менингоэнцефалит; б) сифилитический менингомиелит; с) сифилитический менингоррадикулоневрит; д) менингovasкулярный сифилис	Лептоменингит с: а) поражением мозговой паренхимы, черепных нервов, гидроцефалией; б) вовлечением спинного мозга, диффузным или фокальным воспалением твердой мозговой оболочки — гипертрофический шейный пахименингит; с) вовлечением спинальных корешков; д) сифилитическим васкулитом и последующим тромбозом сосудов
Васкулярный сифилис: а) церебральный; б) спинальный	Сифилитический эндартериит Хюбнера с: а) фокальной энцефаломалицией, также присутствует в различной степени выраженности лептоменингит; б) миеломалицией, также присутствует лептоменингит
Сифилитическая энцефалопатия (деменция) (ранее использовался термин прогрессивный паралич)	Хронический менингоэнцефалит — первичное воспалительное поражение мозговой паренхимы в сочетании с менингеальными и васкулярными проявлениями
Сифилитическая миелопатия (ранее использовался термин спинная сухотка)	Хронический миелорадикулит
Сифилитическая энцефаломиелопатия (ранее использовался термин табопаралич)	Сочетание признаков и изменений, характерных для сифилитической энцефалопатии и сифилитической миелопатии
Изолированное поражение черепных нервов при сифилисе	Неврит или атрофия зрительного, кохлео-вестибулярного нервов вследствие хронического сифилитического менингита или менингоэнцефалита
Гуммозный нейросифилис: а) церебральная гумма; б) спинальная гумма	Гранулематозное образование, множественные или одиночные (солитарные) гуммы мозговой оболочки, головного и/или спинного мозга — фокальный хронический сифилитический менингит



Фото 1. Лимфоцитарная инфильтрация мягкой мозговой оболочки (окраска гематоксилин-эозином, ув. $9 \times 0,20$). Собственные наблюдения

ный» эпендиматит. Как и при большинстве других видов лептоменингитов, адвентициальная, а иногда и другие оболочки сосудов инфильтрированы воспалительными клетками. Интенсивное и длительное повреждение сосудистой стенки, пролиферация субинтимальных фибробластов (так называемый *эндартериит Хюбнера (Heubner)*) могут привести к стенозу или окклюзии просвета сосуда (фото 2). Окклюзия церебрального коркового сосуда может сопровождаться судорожными приступами и может быть причиной инфаркта мозга с результирующими фокальными неврологическими симптомами типа гемиплегии, афазии и т. д. Интенсивный продуктивный сифилитический лептоменингит может вызвать гидроцефалию в результате облитерации субарахноидального пространства в задней черепной ямке и слияния циркуляции цереброспинальной жидкости от задней до средней черепной ямки (сообщающаяся гидроцефалия) или в результате обструкции отверстия Люшка так, что цереброспи-

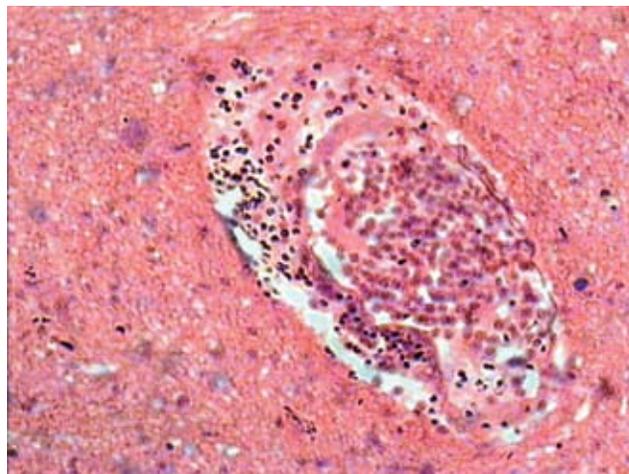


Фото 2. Белое вещество лобной доли. Сифилитический эндартериит Хюбнера. Адвентиция и медиа сосуда пропитаны лимфоцитами и плазматическими клетками, субинтимальные фибробласты пролиферируют, суживая просвет сосуда (окраска гематоксилин-эозином, ув. $9 \times 0,20$). Собственные наблюдения

нальная жидкость не может вытекать из четвертого желудочка (обструктивная гидроцефалия).

Патогенез поражений нервной системы при *сифилитической деменции* продолжает оставаться предметом научных дискуссий. Предполагается, что в основе развития сифилитической энцефалопатии лежит расстройство церебрального кровообращения в результате действия спирохет на мелкие капилляры и вены. Поражения, похожие по распределению и природе на поражения, характерные для сифилитической деменции, были воспроизведены на собаках путем воздушной эмболизации мелких артерий коры [10]. Обращают на себя внимание универсальность стенозов и окклюзий сосудов, пролиферативные изменения в интимае капилляров коры головного мозга пациентов, больных нейросифилисом. При типичной картине сифилитической энцефалопатии в областях атрофии коры головного мозга выявляется ламинарное или псевдоламинарное выпадение нейронов, вызывающее *status spongiosus* («губчатость») мозговой паренхимы (фото 3). В белом веществе этих или соседних зон атрофии выявляются обширная диффузная или фокальная потеря миелина, отек и некробиоз нейронов (фото 4). Особенность поражений в атрофированных зонах головного мозга заключается в том, что воспалительная реакция — обычно небольшой или умеренной степени, а иногда почти полностью отсутствует. Спирохеты в головном мозге отсутствуют или обнаруживаются при микроскопии после импрегнации серебром только в небольшом количестве. При *ювенильной (врожденной) сифилитической энцефалопатии* изменения подобны таковым

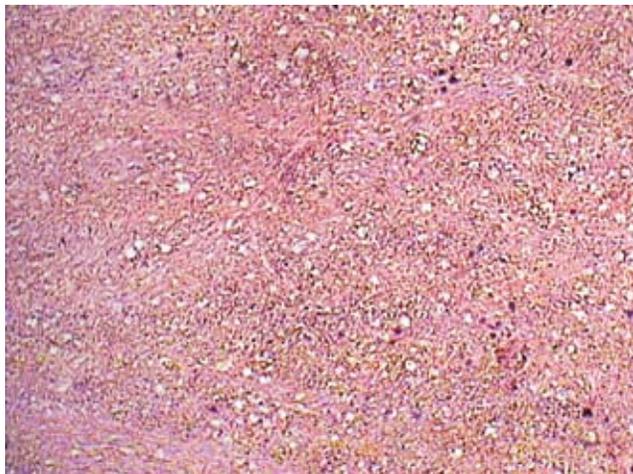


Фото 3. Головной мозг, лобная доля. Распад миелина, дистрофия и выпадение нервных клеток, status spongiosus, лимфоплазмоцитарная инфильтрация (окраска гематоксилин-эозином, ув. $9 \times 0,20$). Собственные наблюдения

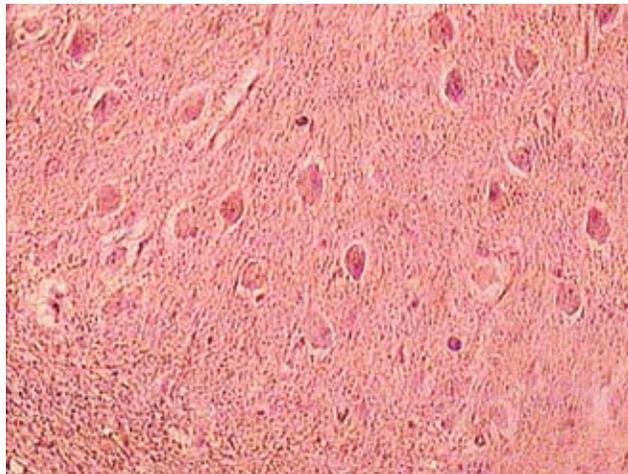


Фото 4. Головной мозг, предцентральная извилина. Дистрофия и некробиоз нервных клеток, периваскулярный и периваскулярный отек, лимфоплазмоцитарная инфильтрация (окраска гематоксилин-эозином, ув. $20 \times 0,40$). Собственные наблюдения

при сифилитической энцефалопатии взрослых. Однако при этой форме обнаруживается больше изменений в мозжечке и стволе мозга.

Макроскопический осмотр спинного мозга при сифилитической миелопатии обнаруживает сморщивание задних столбов так, что задняя поверхность спинного мозга может быть вогнутой, а не выпуклой. На поперечном срезе он имеет серый, полупросвечивающий вид, контрастирующий с незатронутыми боковыми и передними столбами. Изменения в задних столбах могут проследиваться в последовательных секциях через грудные и цервикальные сегменты, обычно оставаясь ограниченными столбом Голля вплоть до верхних сегментов спинного мозга. При осмотре конского хвоста в далеко зашедших случаях задние корешки выглядят более тонкими и серыми, чем передние. Зрительные нервы, если у пациента развилась сифилитическая атрофия зрительного нерва, тонкие и неестественно серые. Паутинная оболочка непрозрачна и утолщена, особенно в области задних столбов, иногда обнаруживаются спайки в области зрительных нервов и хиазмы. Если другие черепно-мозговые нервы вовлечены, они также могут быть атрофичны.

Клиническая характеристика

Менингеальный нейросифилис. Симптомы менингеального нейросифилиса могут развиваться в любое время после первичной инфекции, но обычно становятся явными в течение первых двух лет. К этой форме относятся следующие клинические синдромы:

а). Церебральные. В большей части случаев имеются признаки повышенного внутричерепного дав-

ления и сообщающаяся гидроцефалия. Усиление воспалительного процесса в основании мозга может вызывать поражение черепных нервов. Вовлечение менингеальных оболочек по конвексу головного мозга может обуславливать психические нарушения и судорожные приступы или очаговые неврологические симптомы (менингоэнцефалит).

б). Спинальные. Обычно, когда воспалительный процесс локализован в спинномозговых оболочках, имеются сопутствующие изменения и в белом веществе спинного мозга. Если поражения в спинном мозге достаточно серьезны, это состояние обозначается как сифилитический менингомиелит. Излюбленная локализация спинального лептоменингита — торако-люмбальная часть спинного мозга. Воспалительные изменения в арахноидальной мозговой оболочке могут простираются на корешки нервов и вызывать радикулит или неврит с болями в туловище или конечностях, вместе со слабостью мышц и выпадением сухожильных рефлексов, и тогда клиническую картину сифилитического менингордикулоневрита бывает трудно дифференцировать с сифилитической миелопатией (*tabes dorsalis*). Существуют описания случаев воспалительных изменений в твердой мозговой оболочке шейного отдела спинного мозга (так называемый шейный гипертрофический пахименингит), с болями, мышечной атрофией и слабостью в верхних конечностях, с вовлечением (или без такового) восходящих или нисходящих путей в спинном мозге. При этом (во время поясничной пункции) обычно обнаруживался субарахноидальный блок. В настоящее время такие случаи — клиническая казуистика.

Васкулярный сифилис. а). Церебральный васкулярный сифилис. Сифилитический васкулит головного мозга клинически характеризуется внезапным появлением признаков тромбоза одной или более ветвей церебральных артерий. Фактически всегда в этих случаях имеется мягкий или умеренной степени менингит. Клинический синдром, обусловленный тромбозом, зависит от топографии ишемизированной области головного мозга, кровоснабжаемой окклюзированным сосудом. Тромбоз средней мозговой артерии и ее ветвей проявляется гемиплегией, гемианестезией, афазией или гемианопсией. Окклюзия основной артерии или ее ветвей приводит к развитию одного из синдромов поражения среднего и продолговатого мозга или мозжечка (паркинсонизм, острое головокружение, диплопия, бульбарные нарушения).

б). Спинальный васкулярный сифилис. Вовлечение в сифилитический процесс спинальных сосудов обычно вторично по отношению к менингеальному воспалению. Признаки такого вовлечения — частичный или полный поперечный миелит. Тромбоз спинальных сосудов обычно происходит в течение первых 10 лет, но может возникать на любой стадии заболевания.

Паренхиматозный нейросифилис. Различные формы паренхиматозного нейросифилиса обычно развиваются в сроки от 5 до 25 лет после первичного инфицирования. При сифилитической энцефалопатии повреждается преимущественно головной мозг, в результате чего основные признаки проявляются в виде изменения личности и ослабления интеллекта иногда до уровня деменции. При сифилитической миелопатии патологические изменения локализуются в спинном и среднем мозге. Клинически это проявляется острыми вспышками боли, висцеральными кризами, атаксией, зрачковыми нарушениями и глазодвигательными параличами (одним из проявлений которых является симптом Арджилл-Робертсона — отсутствие или ослабление прямой и содружественной реакции зрачков на свет при сохранности реакций на конвергенцию и аккомодацию). Первичная атрофия зрительных нервов может быть проявлением сифилитической энце-

фаломиелопатии, но может возникать и как изолированное явление. Ее признаками являются прогрессирующая потеря зрения и различные нарушения полей зрения (скотомы, гемианопсии, концентрическое сужение).

Гуммозный нейросифилис. В настоящее время церебральные гуммы наблюдаются довольно редко. Обычно они развиваются через много лет после начала заболевания и проявляются признаками, подобными другим очаговым повреждениям головного мозга. Гуммы спинного мозга встречается чаще, они развиваются в спинальных мозговых оболочках и компремируют спинной мозг, вызывая частичный или полный моторный и сенсорный дефицит ниже уровня повреждения.

Литература

1. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики / А.А. Кубанова // Вестн. дерматологии и венерологии. 2008. № 5. С. 8—19.
2. Милич М.В. Некоторые вопросы современного нейросифилиса / М.В. Милич // Вестн. дерматологии и венерологии. 1965. № 2. С. 77—80.
3. Милич М.В. Сифилис нервной системы (современное состояние проблемы) / М.В. Милич // Сов. медицина. 1968. № 1. С. 94—99.
4. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2005—2006 годы (статистические материалы) / ФГУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава. Москва. 2007.
5. Marra C.M. Neurosyphilis / C.M. Marra // Curr Neurol Neurosci Rep. Nov 2004. 46. P. 435—440.
6. Marra C.M. Syphilis and Human Immunodeficiency Virus: Prevention and Politics / C.M. Marra // Arch Neurol. Oct 2004. 61: 1505—1508.
7. Mattauschek E. Zweite Mitteilung uber 4134 katamnestisch verfolgte Falle vonluetischer Infektion / E. Mattauschek, A. Pilcz // Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 1913. 15: 608.
8. Merrit H. Neurosyphilis / H. Merrit, R. Adams, H. Solomon // New York, Oxford University Press. 1946. 430 p.
9. Moore J.F. The modern treatment of syphilis / J.F. Moore // 2nd ed., Springfield. 1943. P. 125.
10. Putnam T. Pathogenesis of the cortical atrophy observed in dementia paralytica / T. Putnam, A. Campbell, H. Merrit // Arch. Neurol. and Psychiat. 1937. P. 37—75.
11. Zuhelle E. Liquorkontrolle maximaler Fruhbehandlung mit Vergleichsuntersuchungen bei unbehandelte oder ungenugen behandelte Syphilis. Liquorbeeinflussung durch Malariabehandlung / E. Zuhelle, J. Krechel // Dermat. Ztschr. 1926. 49:305.

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПСОРИАЗА. НОВЫЕ СТРАТЕГИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А.А. КУБАНОВА, А.А. КУБАНОВ, ДЖ.Ф. НИКОЛАС, Л. ПЬЮИГ, ДЖ. ПРИНЦ, О.Р. КАТУНИНА,
Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ

Immune mechanisms of psoriasis. New strategies of biotherapy

A.A. KUBANOVA, A.A. KUBANOV, J.F. NIKOLAS, L. PUIG, J. PRINCE, O.R. KATUNINA, L.F. ZNAMENSKAYA

Об авторах:

А.А. Кубанова — директор ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор
А.А. Кубанов — заместитель директора по научной работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н., профессор

Дж.Ф. Николас — Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований, подразделение 503 (INSERM U 503 — Institut De la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 503), Федеральный исследовательский институт (IFR — Institut Fédératif de Recherche) № 128 и Служба клинической иммунологии и аллергологии, Лион-Сюд, Франция

Л. Пьюиг — Больница Creu i Sant Pau, дерматологическое отделение, Барселона, Испания

Дж. Принц — Факультет дерматологии, Университет имени Людвига Максимилиана, Мюнхен, Германия

Л.Ф. Знаменская — заведующая отделом дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

О.Р. Катунина — заведующая лабораторией патоморфологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», к.м.н.

Псориаз — хроническое заболевание кожи, которым согласно данным многочисленных исследований страдает около 2% населения. Псориаз значительно снижает качество жизни, а сопутствующая патология, такая как метаболические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания и депрессивные состояния, сокращает продолжительность жизни больных псориазом. В настоящее время достигнут значительный прогресс как в понимании механизмов заболевания и поиске новых способов лечения, так и в стандартизации оценки тяжести заболевания.

Современные научные данные указывают на то, что псориаз является иммунозависимым заболеванием с генетической предрасположенностью к его развитию. Важную роль в развитии псориаза играют дендритные клетки и активированные Т-лимфоциты, взаимодействие которых запускает ряд механизмов, приводящих в конечном итоге к развитию воспалительного процесса и формированию псориазных поражений кожи. Посредниками в данных механизмах выступают секретируемые иммунокомпетентными клетками цитокины, такие как IL-12, IL-23, IFN- γ и TNF- α . Новейший терапевтический подход к лечению псориаза состоит в создании и введении в организм больного специфических моноклональных антител к патогенетически значимым цитокинам. В настоящее время существуют препараты, успешно блокирующие развитие псориазных поражений кожи путем специфического связывания цитокинов IL-12, IL-23 и TNF- α . Препараты, названные устекинумаб и АВТ-874, подтвердили свою терапевтическую активность в отношении псориаза во 2-й и 3-й фазах клинических исследований. Препарат устекинумаб в ходе данных исследований также продемонстрировал сравнимый с плацебо профиль безопасности. Установлено, что с высокой интенсивностью ответа больного псориазом на лечение препаратом инфликсимаб ассоциировался гомозиготный ТТ генотип гена TNF-R-II в 676-м положении и высокий уровень IL10 в сыворотке крови (> 2,7 пг/мл); с ослабленным ответом или отсутствием ответа на лечение препаратом инфликсимаб ассоциировался гомозиготный GG генотип гена TNF-R-II в 676-м положении и низкий уровень IL10 в сыворотке крови (< 1,0 пг/мл). Полученные результаты послужили основанием для разработки метода прогнозирования эффективности лечения больных псориазом генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимаб.

Получены пилотные результаты, свидетельствующие о возможной взаимосвязи между составом протеома кожи и терапевтическим ответом больного псориазом на лечение препаратом инфликсимаб.

Ключевые слова: псориаз, патогенез, IL-12, IL-23, Th1, Th17, устекинумаб.

Psoriasis is a chronic skin disease – according to numerous studies, about 2% of the population suffer from it. Psoriasis degrades the life quality, and such concomitant pathologies as metabolic disorders, cardiovascular diseases and depression shorten the life expectancy of psoriasis patients. Substantial progress has been achieved today in understanding the mechanisms of the disease, searching for new treatment techniques and standardizing the disease severity.

According to the recent studies, psoriasis belongs to immune-dependent diseases with genetic predisposition to its development. Dendritic cells and T lymphocytes play an important part in psoriasis development. Their interaction launches a number of mechanisms ultimately leading to the inflammatory process development and formation of psoriatic skin affections. Such cytokines as IL-12, IL-23, IFN- γ and TNF- α secreted by immunocompetent cells serve as mediators during such processes. An advanced therapeutic approach to the treatment of psoriasis means creating pathogenetically important cytokine specific monoclonal antibodies and placing them into the body. Today there are drugs successfully blocking the development of psoriatic skin affections by means of specific binding of IL-12, IL-23 and TNF- α cytokines. Drugs called ustekinumab and ABT-874 confirmed their therapeutic activity with regard to psoriasis at Phases 2 and 3 of clinical trials. In the course of further trials, ustekinumab also demonstrated a safety profile comparable to that of placebo.

Key words: psoriasis, pathogenesis, IL-12, IL-23, Th1, Th17, ustekinumab, ABT-874.

Проблема псориаза и неудовлетворенные потребности больных

Псориаз — хроническое заболевание, поражающее значительную часть населения земного шара. Этим недугом страдает около 2 % жителей России, Западной Европы и США [37, 43, 70, 93, 109].

Псориаз редко представляет угрозу для жизни, однако, вне всякого сомнения, становится причиной значительного снижения ее качества [56, 60, 103, 104], что в свою очередь негативно сказывается на социальной адаптации, возможностях выбора работы и карьерного роста [56, 104]. Кроме того, псориаз часто сопровождается стрессом, депрессией, тревогой и приводит к злоупотреблению психоактивными средствами [4, 21, 28, 34, 35, 46, 50, 60, 104, 107].

Пациенты, страдающие псориазом средней или тяжелой степени тяжести, имеют повышенный риск смертности в более молодом возрасте по сравнению с популяцией [39]. Причиной этого могут быть сопутствующие заболевания, такие как диабет 2-го типа, метаболический синдром, злокачественные новообразования [43]; существует также взаимосвязь между псориазом средней и тяжелой степени тяжести и сердечно-сосудистыми заболеваниями [38, 43].

Оценка тяжести псориаза

Универсальных критериев для определения степени тяжести псориаза не существует, но часто ее оценивают по площади пораженной кожи. Национальный фонд псориаза (США) предлагает считать псориазом легкой степени тяжести поражение кожи менее 3 % поверхности тела, псориазом средней степени — поражение от 3 до 10 %, а тяжелой степени — поражение более 10 % всего кожного покрова. В руководстве Национального фонда псориаза по применению биологических препаратов, выпущенном Британской ассоциацией дерматологов, тяжелая степень псориаза определяется величиной индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс площади поражения и тяжести псориаза, превышающей 10, что соответствует поражению более 10% поверхности тела [92]. В руководстве по лечению псориаза, опубликованном Немецким дерматологическим обществом, индекс PASI > 10 соответствует псориазу умеренно тяжелой степени тяжести [75].

Однако с этими определениями не всегда можно согласиться. У некоторых пациентов с небольшой площадью поражения может быть диагностирована тяжелая форма псориаза, поскольку болезнь значительно ухудшает качество жизни, затрагивая повседневную физическую и социальную активность и психологические аспекты. Ярким примером является ладонно-подошвенный псориаз, при котором отмечается поражение кожи, занимающее менее 3 % поверхности тела, но при этом существенно страдает повседневная деятельность

человека. Для решения проблемы оценки тяжести псориаза некоторыми авторами предложено в качестве основного критерия использовать качество жизни. Это особенно важно для врачей, руководствующихся в работе нормативными требованиями, согласно которым выбор терапии зависит от тяжести заболевания [59].

В клинических исследованиях для оценки тяжести заболевания и реакции на лечение обычно используется несколько шкал. Наиболее широко применяется шкала оценки площади поражения и тяжести псориаза PASI. С ее помощью оцениваются выраженность эритемы, инфильтрации и шелушения пораженных участков кожи с учетом их площади, а также изменение этих показателей в процессе лечения [31]. Тем не менее оказалось, что результаты оценки по данной шкале плохо соотносятся с показателями качества жизни пациентов [56, 104]. Поскольку все больше врачей признает, что показатели качества жизни важны для оценки эффективности лечения, расширяется спектр инструментов их оценки: дерматологический индекс качества жизни (DLQI — Dermatology Life Quality Index), шкала оценки псориаза Национального фонда псориаза (NPF-PS — The National Psoriasis Foundation Psoriasis Scale), анкета для оценки качества жизни больных с кожными заболеваниями Skindex [15, 30, 32]. В клинических исследованиях чаще всего используется индекс DLQI [31].

Патогенез псориаза

По мнению многих исследователей, псориаз относится к заболеваниям, связанным исключительно с повышенной пролиферацией кератиноцитов, а воспаление и инфильтрация кожи иммунными клетками считались явлениями второго плана. Однако современные данные указывают на то, что псориаз является прежде всего иммунозависимым заболеванием [43].

Важную роль в развитии псориаза играет генетическая предрасположенность. В сочетании с факторами внешней среды она может спровоцировать аутоиммунную реакцию [43, 61]. Исследования распространенности заболевания внутри семей, а также конкордантности у близнецов выявили значительное влияние генетического фактора на развитие псориаза [29, 70]. Более поздние исследования обнаружили локусы генов, ассоциированных с псориазом, которые указывают на центральную роль иммунной системы в развитии псориаза [68]. В частности, при сканировании геномных сцеплений постоянно определялся один локус в главном комплексе гистосовместимости (MHC — major histocompatibility complex), известный как *PSORS1*, как участок, отвечающий примерно за 50 % генетической предрасположенности к псориазу [97]. Аллель *HLA-Cw6* в локусе *PSORS1* в значительной степени был ассоциирован с псориазом

[68, 95]. Кроме того, локусы предрасположенности к псориазу перекрываются с локусами, определяющими другие воспалительные заболевания (например болезнь Крона) [7, 23].

В различных исследованиях выявлено несколько групп факторов, провоцирующих развитие псориаза или усугубляющих его течение. К ним относятся вирусные или бактериальные инфекции, механические повреждения, применение некоторых лекарственных средств, курение и эмоциональный стресс [26, 45, 7, 87, 91, 94, 99]. Пораженные псориазом участки кожи характеризуются тремя основными гистологическими признаками: эпидермальной гиперплазией, сосудистой пролиферацией в коже и клеточной инфильтрацией. В коже неизменно обнаруживается инфильтрация дермы и эпидермиса Т-клетками в сочетании с повышенным количеством дендритных клеток, макрофагов и тучных клеток [43]. Имеющиеся на сегодняшний день данные подтверждают главную роль дендритных клеток и Т-клеток в возникновении и поддержании «замкнутого круга» формирования псориазных бляшек. Этот круг бесконечен из-за постоянной активации иммунных клеток (рис. 1) [77].

Дендритные клетки являются составной частью иммунной системы кожи. Их основная роль заключается в обработке и презентации антигенов и выработке цитокинов. В псориазных очагах повышено количество определенных подтипов дендритных клеток (плазмацитоидных, CD11c+ и эпи-

дермальных дендритных клеток), которые более активно стимулируют пролиферацию Т-клеток, чем дендритные клетки кожи здоровых людей. Более того, известно, что секретируемые дендритными клетками цитокины (например, TNF- α , IFN- α и ряд интерлейкинов: IL-12, IL-23, IL-15) являются важными факторами формирования псориазных папул [54].

Иммунопатогенез псориаза начинается с активации наивных Т-клеток дендритными антигенпрезентирующими клетками (АПК) [77]. Дендритные клетки презентуют антиген, связанный с молекулой главного комплекса гистосовместимости, Т-клетке, что представляет собой так называемый первый сигнал. Однако его самого по себе недостаточно для стимуляции наивных Т-клеток; требуется второй стимулирующий сигнал. Он формируется при взаимодействии специфических пар лигандов на поверхности В- и Т-клеток соответственно, например, пары ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии-1) и LFA-1 интегрин, гликопротеин LFA-3 и CD2-рецептор, B7 и CD28-рецептор [58]. После активации АПК Т-клетки могут дифференцироваться в один из множества подтипов. «Третий сигнал» обеспечивается цитокиновой средой в момент активации Т-клеток и влияет на образовавшуюся популяцию Т-клеток [19]. Считается, что при псориазе «третий сигнал» передается цитокинами IL-12 и IL-23 [36, 105].

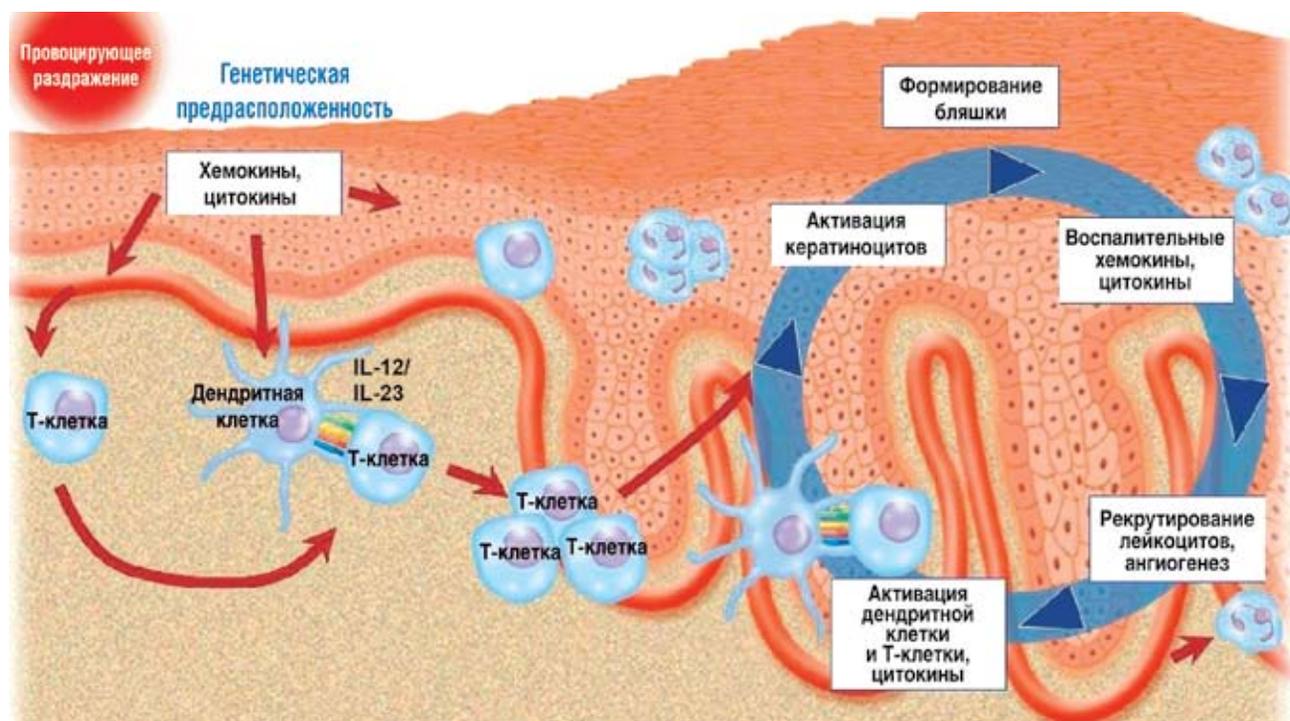


Рис. 1. Рабочая модель иммунопатогенеза псориаза

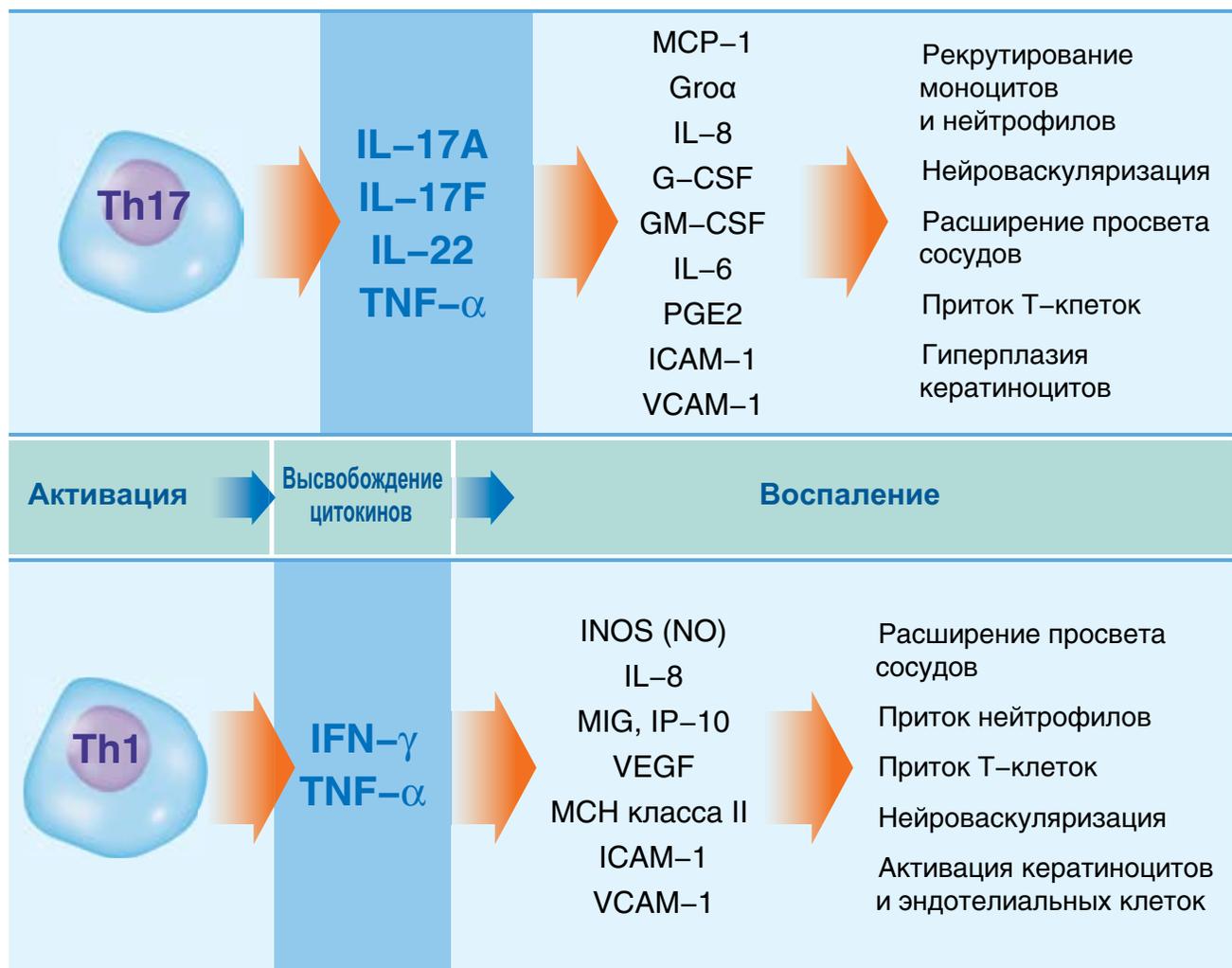
Одним из первых вопросов, к которому обратились исследователи, был вопрос о том, может ли нарушение содержания популяций Т-хелперов (Th) служить характеристикой псориаза. Классически клетки Th определяются как клетки Th1 либо Th2 типа. Клетки Th1 играют ключевую роль в клеточном иммунитете. Они реагируют на внутриклеточные патогены и бактериальные инфекции. Клетки Th2 стимулируют гуморальный иммунитет и необходимы для борьбы с паразитарными инфекциями [105]. Изучение цитокинов в псориатических папулах показало преобладание Th1 над Th2, а также наличие IFN- γ , TNF- α и IL-2 (но не IL-4, IL-5 или IL-10) [77, 85, 102]. Это согласуется с фактом, что болезни Th2, такие как атопический дерматит, встречаются у больных псориазом гораздо реже, чем у пациентов контрольной группы [49]. Именно поэтому некоторое время псориаз был известен как «заболевание Th1».

Недавно был выявлен новый подтип Т-хелперов — Th17, который, скорее всего, играет важную роль в развитии псориаза и представляет собой новую мишень для терапии. Клетки Th17 были впервые обнаружены благодаря своей способности секретировать IL-17 и IL-22; их наличие обычно ассоциировано с развитием аутоиммунных заболеваний. По имеющимся данным, в псориатических очагах были выявлены дискретные популяции клеток Th1 и Th17 [72].

Цитокины клеток Th1 и Th17 стимулируют продукцию некоторых воспалительных медиаторов, которые способны через множество факторов влиять на патогенетический процесс и приводить к развитию и поддержанию воспаления в псориатических поражениях (табл. 1). IFN- γ и TNF- α , вырабатываемые клетками Th1, связываются с поверхностными клеточными рецепторами и активируют пути транскрипции STAT-1 и NF κ B, приводя к возникно-

Таблица 1

Th1 и Th17 цитокины активируют воспалительные процессы в псориатической бляшке. [2, 18, 71, 106, 110].



вению ряда факторов, влияющих на инфильтрацию кожи лейкоцитами, ангиогенез и активацию кератиноцитов. Так, iNOS катализирует выработку окиси азота, которая стимулирует вазодилатацию, IL-8 стимулирует миграцию нейтрофилов, производные кератиноцитов MIG и IP-10 рекрутируют Т-клетки; VEGF является посредником ангиогенеза; молекулы МНС II класса участвуют в презентации антигенов Т-клеткам. Молекулы ICAM-1 и VCAM-1, синтезируемые эндотелиальными клетками, усиливают миграцию лейкоцитов в очаги псориазического поражения, связываясь с поверхностными молекулами лейкоцитов [71].

Клетки Th17 продуцируют фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и ряд интерлейкинов (IL-17A, IL-17F, IL-22). IL-17 стимулирует локальную продукцию хемокинов, других цитокинов и молекул адгезии; IL-8, MCP-1 и G α стимулируют инфильтрацию моноцитами и нейтрофилами; G-CSF и GM-CSF повышают выработку фагоцитов в костном мозге; IL-6 и PGE2 усиливают местную воспалительную реакцию; а ICAM-1 стимулирует ответ Т-клеток [2]. Установлено, что IL-22 регулирует пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и при псориазе является посредником в развитии эпидермального акантоза через активацию пути STAT-3 [110].

В рабочей модели иммунопатогенеза псориаза активация кератиноцитов и их последующая гиперпролиферация завершают цикл событий, отвечающих за развитие и сохранение псориазических поражений (рис. 1). Активированные кератиноциты продуцируют хемокины и цитокины, включая IL-8, MCP-1, IP-10, IL-15, IL-18, MIP-3 α и MCP-4 [5], которые также стимулируют воспалительный процесс, привлечение лейкоцитов, а также способствуют нарушению функции самих кератиноцитов.

Роль IL-12 и IL-23 в развитии псориаза

IL-12 и IL-23 принадлежат к небольшой группе гетеродимерных цитокинов и имеют общую субъединицу p40 (рис. 2). Рецептор IL-12 состоит из 2 цепей, IL12R β 1 и IL-12R β 2. Связывание IL-12 приводит к активации клеточных реакций, опосредованных STAT-4 путем. Рецептор IL-23 также состоит из 2 цепей [98]. Связывание IL-23 также активирует передачу сигнала через STAT-4, однако, судя по различиям в последующих каскадах реакций, можно предположить, что IL-23 в отличие от IL-12 может активировать другие гены [17].

IL-12 является сильным индуктором Th1-опосредованных иммунных ответов, включая индукцию выработки IFN- γ , и необходим для оптимального развития Th1 [36, 98].

Продуцирование IL-12 дендритными клетками стимулируется главным образом CD40-CD40L связями между дендритными и Т-клетками и создает специфическое цитокиновое окружение, которое

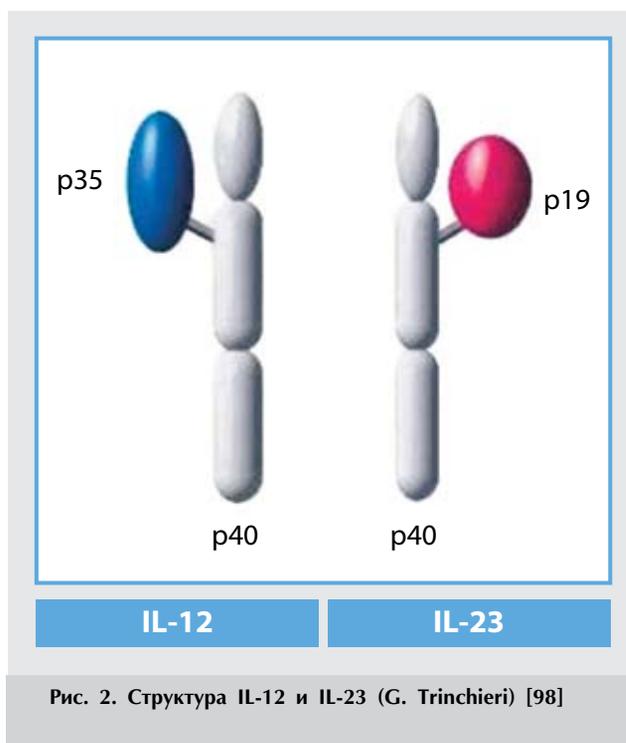


Рис. 2. Структура IL-12 и IL-23 (G. Trinchieri) [98]

выступает в качестве «третьего сигнала» при активации Т-клеток для их дальнейшей дифференцировки в Th1 и роста популяции [71]. В экспериментах на мышах IL-12 стимулировал патогенные Th1, связанные с образованием псориазоподобных очагов [52]. Обнаружено, что у человека содержание IL-12 *in situ* увеличено в пораженных псориазом участках кожи по сравнению с кожей здоровых лиц или непораженной кожей больных. На образцах, взятых при биопсии, отмечено различие в экспрессии двух субъединиц IL-12. Мессенджеры для p35-субъединицы в равной степени обнаруживались в здоровой, пораженной псориазом и непораженной псориазом коже, тогда как мРНК p40-субъединицы была представлена в значительной степени только в псориазических очагах [108].

В отличие от IL-12, стимуляция посредством IL-23 приводила к секреции Т-клетками IL-17 и IL-22 и, в меньшей степени, IFN- γ [3, 110]. Эти находки позволили охарактеризовать Th17 как новую субпопуляцию клеток Т-хелперов, которая отличается от Th1 и Th2. Было показано, что наивные человеческие CD4⁺ Т-клетки преобразуются в Th17-клетки в ответ на стимуляцию IL-23 или IL-1 β ; при исследовании *in situ* эти клетки экспрессировали рецептор IL-23 [105].

В экспериментальных моделях на животных внутрикожное введение IL-23 приводило к развитию каскада реакций, в результате которых развивались эритема и эпидермальная гиперплазия с наличием паракератоза [14]. В ходе исследования поражен-

ной псориазом кожи, участков без поражений и кожи здорового человека была отмечена повышенная экспрессия IL-23 в псориазных очагах [84]. Активация обеих субъединиц (p19 и p40) происходит главным образом клетками кожи, в том числе дендритными клетками и моноцитами, что позволяет предположить более значимую роль IL-23, чем IL-12 [65] в развитии патологического процесса. Кроме того, клиническое улучшение клинической картины заболевания после успешного лечения сопровождается снижением уровня IL-23 [33].

Генетические исследования показали, что повышенный риск возникновения псориаза в значительной степени связан с полиморфизмами в аллелях гена *il12b*, кодирующего общую субъединицу IL-12 и IL-23 — p40, и гена *il23r*, который кодирует рецептор IL-23 [11, 12, 100]. Установлено, что у пациентов с предрасполагающим гаплотипом в аллелях *il12b* и *il23r* риск возникновения псориаза повышен; таким образом, можно предположить фундаментальное значение этих генов в патогенезе псориаза [12]. Анализ гена *il23r*, связанного также с болезнью Крона, у жителей севера Европы показал, что вариации данного гена в значительной степени ассоциированы с псориазом. Эти данные подтверждают патогенетическую значимость сигнального каскада IL-23 [11].

Таким образом, целый ряд экспериментальных и клинических исследований подтверждает важную роль IL-12 и IL-23 в патогенезе псориаза (через дифференцировку и клональную экспансию клеточных линий Th1 и Th17). Их структурная взаимосвязь представляет потенциально многообещающую и эффективную «мишень» для терапии.

Современные методы лечения псориаза средней и тяжелой степени

Традиционное лечение больных псориазом включает наружные средства (кератолитические, кератопластические, кортикостероиды, препараты, содержащие аналоги витамина D₃) [71], а также системную терапию. Средства для наружного применения используются преимущественно для лечения пациентов с незначительной площадью поражения. При распространенных формах псориаза основными средствами терапии остаются препараты системного действия (небиологические), к которым относятся ретиноиды, метотрексат, циклоспорин. Они продемонстрировали свою эффективность даже при тяжелых формах заболевания [51, 64]. Однако эти препараты вызывают ряд серьезных нежелательных явлений, таких как миелосупрессия, гепатотоксичность, нефротоксичность, иммуносупрессия и тератогенность, что ограничивает их долгосрочное применение (табл. 2) [73]. Кроме того, в ряде работ сообщается о высоком уровне неудовлетворенности пациентов традиционными схемами системного лечения [16, 23, 60, 78].

У некоторых пациентов, страдающих псориазом средней или тяжелой степени тяжести, отсутствует эффект при традиционном системном лечении и фототерапии или имеются противопоказания к ним. Для лечения этих пациентов приходится рассматривать возможность применения биологических агентов. Биологическая терапия обладает целенаправленной фармакологической активностью в отношении специфических молекулярных структур, ответственных за развитие псориаза. Одобрены на данный момент биологические препараты

Таблица 2

Аспекты безопасности традиционного (небиологического) системного лечения псориаза (Menter A., Grobiths C.E.) [73]

	Циклоспорин	Метотрексат	Пероральный ретиноид (Ацитретин)
Противопоказания	Нарушение функции почек, артериальная гипертензия, злокачественные новообразования, инфекции, сопутствующая терапия ультрафиолетовым излучением, каменноугольным дегтем; беременность или кормление грудью.	Беременность или кормление грудью, нарушение функции печени, алкоголизм, иммунодефициты, хроническая почечная недостаточность	Беременность или кормление грудью, планирование беременности или несистематическое применение надежных контрацептивов женщинами, способными к деторождению (во время лечения или в течение 3 лет после него), хронически повышенное содержание липидов в сыворотке крови, одновременное применение тетрациклина
Основное токсическое действие	Нефротоксичность, артериальная гипертензия, иммуносупрессия (повышенный риск инфекций и злокачественных новообразований)	Гибель или аномалии развития плода, миелосупрессия, гепатотоксичность, развитие пневмонии, стоматита	Гибель или аномалии развития плода, гепатотоксичность
Другие распространенные побочные эффекты	Избыточное оволосение, гиперплазия десен, расстройств желудочно-кишечного тракта, неврологические расстройства	Тошнота, анорексия, повышенная утомляемость, головные боли, алопеция	Выпадение волос, сухость губ, хейлит, сухость кожи, гиперлипидемия

для лечения больных псориазом можно разделить на две большие группы. К первой группе принадлежат препараты, механизм действия которых опосредован влиянием на провоспалительный цитокин TNF- α , ко второй группе — препараты, действующие на Т-клетки. Инфликсимаб, этанерсепт и адалимумаб нейтрализуют TNF- α и/или блокируют его взаимодействие с рецепторами TNF- α . Эфализумаб и алефасепт (одобренные к применению в США и Швейцарии) снижают активацию Т-клеток и их миграцию в кожу [6, 90].

Эффективность биопрепаратов различна. Снижение индекса PASI на 75% (PASI 75) наблюдается у 80,4 % пациентов на 10-й неделе лечения инфликсимабом (в дозе 5 мг/кг) [53] и у 70,9 % пациентов на 16-й неделе лечения адалимумабом. Поскольку псориаз является хроническим рецидивирующим заболеванием, лечение которого может продолжаться много лет, для биопрепаратов чрезвычайно важна долговременная эффективность и безопасность.

При отсутствии клинических исследований по сравнению эффективности и безопасности различных биопрепаратов невозможно дать достоверную оценку сравнительной эффективности биопрепаратов [80]. Однако мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований препаратов алефасепт, эфализумаб, этанерсепт и инфликсимаб показал, что существуют очевидные различия в их эффективности (PASI 75) при длительности лечения 10—14 недель [9]. По сравнению с плацебо в порядке убывания эффективности препараты можно расположить следующим образом: инфликсимаб, эфализумаб, алефасепт. Результаты длительных исследований указывают на то, что улучшение, достигнутое с помощью препарата эфализумаб за 12—24 недели лечения, сохраняется до 60 недель при непрерывном лечении [80]. Показатель индекса PASI 75, достигнутый с помощью применения препарата этанерсепт в дозе 50 мг дважды в неделю, незначительно снижался, когда пациенты переходили на пониженную дозировку 25 мг дважды в неделю. Первоначально высокий показатель индекса PASI (PASI 75) для препарата инфликсимаб (у 80,4 % больных на 10-й неделе лечения) сохранялся до 24-й недели. Но при последующей инфузионной терапии каждые 8 недель PASI 75 к 50-й неделе наблюдался только у 60,5 % больных [80]. Показатель индекса PASI 75, достигнутый при режиме дозирования препарата адалимумаб в начальной дозе 80 мг, затем по 40 мг каждые 2 недели, сохранялся до 33-й недели непрерывного лечения. Однако у 28 % пациентов, прекративших лечение на 33-й неделе, к 52-й неделе наблюдения клиническая картина заболевания соответствовала исходному состоянию до начала терапии [74]. Эти данные могут быть объяснены выработкой нейтрализующих антител у некоторых пациентов [1, 41, 53, 74, 86].

Основными побочными эффектами при применении этих препаратов являются инфекции и злокачественные новообразования. Сообщается, что осложнения, связанные с инфекциями, обычно развиваются в первые 6 месяцев лечения [91]. О повышенной заболеваемости тяжелыми инфекциями, такими как туберкулез, сообщалось при применении препаратов инфликсимаб, этанерсепт и адалимумаб. У больных, получавших лечение препаратами инфликсимаб и адалимумаб, заболеваемость туберкулезом составила 71,5 случая на 100 000 пациентов [101]. С применением препаратов этанерсепт и инфликсимаб были связаны редкие случаи демиелинизирующих расстройств и острой сердечной недостаточности [1, 26, 53, 90, 92]. В нескольких отчетах был отмечен потенциальный риск развития лимфом, меланом и рака кожи у пациентов, получавших лечение ингибиторами TNF- α [74]. Отчеты об отдельных случаях показали, что лимфомы возникали во время курса терапии ингибиторами TNF- α и исчезали после прекращения лечения [74]. У больных ревматоидным артритом, получавших лечение ингибиторами TNF- α , мета-анализ выявил суммарное отношение рисков развития злокачественных новообразований, равное 3,3 (95 % доверительный интервал; 1,2—9,1) [8]. Отношение рисков развития злокачественных новообразований при лечении высокими дозами ингибиторов TNF- α составило 4,3 (95 % доверительный интервал; 1,6—11,8); при лечении низкими дозами этот показатель был равен 1,4 (95% доверительный интервал; 0,3—5,7). Масштабные обсервационные исследования больных ревматоидным артритом выявили повышенный риск развития немеланомного рака кожи (отношение рисков 1,5; 95 % доверительный интервал; 1,2—1,8) и тенденцию к повышенному риску развития меланомы (отношение рисков 2,3; 95 % доверительный интервал; 0,9—5,4) при использовании ингибиторов TNF- α [74].

В 2008 году в США FDA (Food and Drug Administration — Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) добавило строгое предупреждение к информации о препарате эфализумаб. Это произошло после того, как появились отчеты о случаях развития прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, длительно принимавших данный препарат [29]. Вслед за этим ЕМА (European Medical Association — Европейская медицинская ассоциация) рекомендовала отозвать регистрационное удостоверение препарата эфализумаб. Эксперты ЕМА заключили, что «положительный эффект препарата Раптивва больше не оправдывает рисков, связанных с опасностью развития ПМЛ у применявших его пациентов» [пресс-релиз ЕМА от 19 февраля 2009 года]. На основании полученной информации Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных

ных средств направил соответствующее письмо в Росздравнадзор с предложением принять административные меры, соответствующие современному состоянию вопроса о безопасности препарата Раптива. Регистрационное удостоверение на препарат Раптива отозвано приказом Росздравнадзора от 29.06.2009 № 5181-Пр/09.

Терапия псориаза антителами к IL-12/IL-23

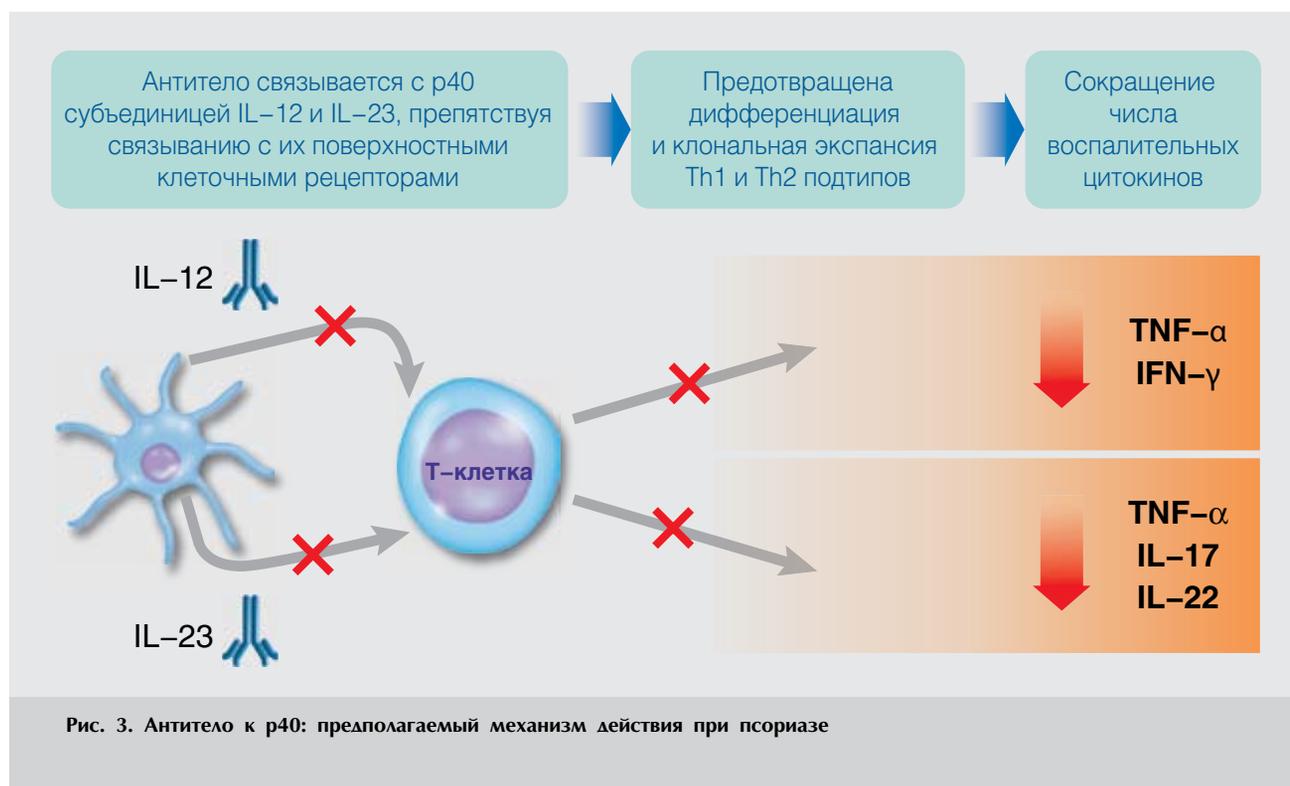
Новейший терапевтический подход к лечению больных псориазом состоит в подборе специфических антител к общей для IL-12 и IL-23 субъединице p40. Такой подход имеет свое обоснование. Антитела к субъединице p40 будут препятствовать взаимодействию IL-12 и IL-23 с поверхностными рецепторами Т-клеток. Отсутствие «третьего сигнала» IL-12/IL-23 при активации Т-клеток предотвратит формирование подтипов Th1 и Th17, что приведет к снижению секреции воспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-17 и IL-22), разбивая тем самым «замкнутый круг» формирования псориазных бляшек (рис. 3).

Ранее на некоторых моделях животных была продемонстрирована возможность воздействия на IL-12/IL-23 для уменьшения проявлений псориаза и других Th1-опосредованных аутоиммунных заболеваний [96]. В эксперименте на модели псориаза у мышей введение антител к IL-12p40 успешно остановило развитие псориазоподобных поражений. Очевидно, этого удалось добиться путем снижения количества TNF- α и IFN- γ [52]. У приматов на модели

рассеянного склероза (заболевание, которое также расценивается как Th1-ассоциированное) применение антител к IL-12p40 привело к подавлению формирования неврологических нарушений и neuropathological изменений, включая ингибирование инфильтрации ЦНС Т-клетками и предотвращение экспрессии воспалительных медиаторов, таких как IFN- γ , TNF- α и MMP-9 [10].

В одном из первых клинических исследований с участием человека оценивались гистологические изменения и экспрессия мРНК цитокинов и хемокинов, а также клинический ответ на однократное применение анти-IL-12p40 у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести псориаза (с вовлечением $\geq 3\%$ площади поверхности тела (BSA) [55, 96].

Было отмечено дозозависимый клинический ответ, при этом у двух третей пациентов отмечалось уменьшение величины индекса PASI $\geq 75\%$ (высокий уровень ответа) между 8-й и 16-й неделями после лечения. Быстрое снижение экспрессии IFN- γ , IL-8, IP-10 и MCP-1 было отмечено через 2 недели еще до гистологических изменений в коже и регистрации клинического ответа у больных. У всех пациентов существенно снизилось количество IL-12p40 и IL-23p19, а у пациентов с высоким уровнем ответа на лечение в отличие от пациентов с низким уровнем ответа ($< 75\%$ улучшения показателя индекса PASI) в биоптатах пораженной кожи выявлено значительное снижение уровня TNF- α и инфильтрирующих Т-клеток. Исходный уровень TNF- α в значи-



тельной степени коррелировал с клиническим улучшением на 16-й неделе.

В настоящее время проводятся клинические исследования двух человеческих моноклональных антител, воздействующих на p40 IL-12/IL-23: устекинумаба и АВТ-874. Программа клинического исследования устекинумаба находится на более поздней стадии, чем программа исследования АВТ-874. Уже опубликованы результаты двух крупномасштабных исследований 3-й фазы клинических испытаний препарата устекинумаб (PHOENIX I и PHOENIX II) и результаты 12-недельного сравнительного исследования с препаратом этанерсепт [42, 67, 81].

Среди больных псориазом тяжелой или средней степени тяжести было проведено исследование 2-й фазы клинических испытаний по определению дозировки препарата АВТ-874 [57]. После 12 недель лечения наблюдались дозозависимый клинический эффект и статистически значимое снижение величины индекса PASI 75 (снижение PASI 75 наблюдалось у 63%—93% пациентов) по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших АВТ-874, частота развития нежелательных явлений была значительно выше, чем у получавших плацебо. Такой результат был получен, главным образом, из-за возникновения местных реакций на инъекционное введение препарата. Наиболее часто встречались такие нежелательные явления, как назофарингит и другие инфекции верхних дыхательных путей. Ожидаются результаты 3-й фазы клинических испытаний для подтверждения эффективности и безопасности различных доз препарата АВТ-874.

Эффективность и безопасность препарата устекинумаб были оценены в ходе исследований PHOENIX I ($n = 766$) и PHOENIX II ($n = 1230$). Это двойные слепые, плацебо-контролируемые, многоцентровые исследования с участием больных псориазом тяжелой и средней степени тяжести (площадь поражения тела $\geq 10\%$, индекс PASI ≥ 12). В исследовании PHOENIX I оценивались эффективность долгосрочного лечения (до 76 недель) и влияние прекращения лечения на 40-й неделе. Исследование PHOENIX II включало стадию увеличения курсовой дозы благодаря сокращению периода между введением препарата (с 28-й по 52-ю неделю) для тех больных, у которых был отмечен лишь частичный клинический ответ на первичное лечение. В обоих исследованиях также оценивались показатели качества жизни по шкале DLQI [67, 81].

В обоих исследованиях PHOENIX I и PHOENIX II исходные показатели тяжести заболевания были сходны по площади поражения кожи (BSA) (26—27 %) и индексу PASI (примерно 20). Псориатический артрит был диагностирован у 34 % и 25 % пациентов соответственно [67, 81].

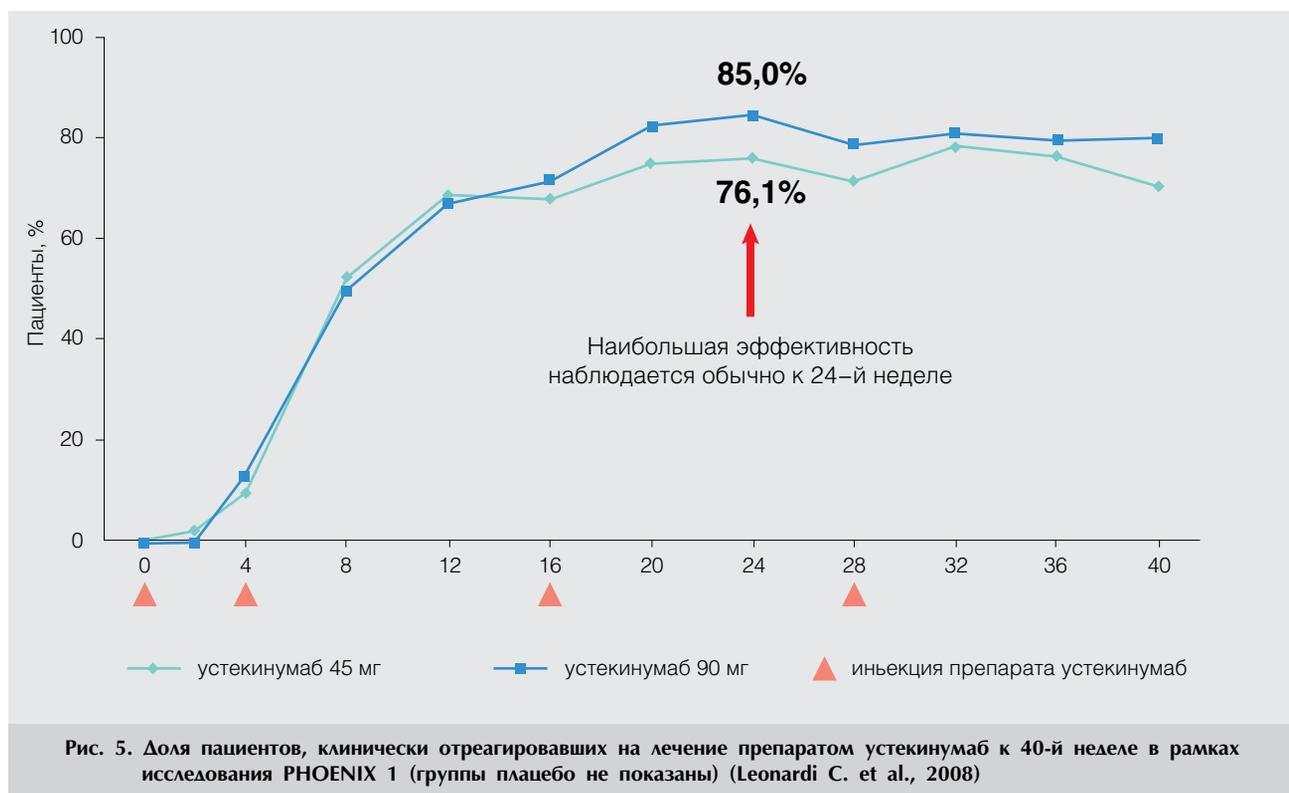
Клинические результаты двух исследований очень хорошо согласуются. Уменьшение величины

индекса PASI на 75% отмечалось на 12-й неделе лечения у 66—76% пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с 3—4% больных, получавших плацебо ($p < 0,001$).

Результаты исследования эффективности препарата устекинумаб, оцененные в клиническом исследовании PHOENIX 1, были подтверждены данными, полученными в последующем исследовании PHOENIX 2. Количество пациентов с показателем индекса PASI 75 продолжало расти и на 28-й неделе составило 71 % (PHOENIX 1) и 70% (PHOENIX 2) при применении устекинумаба в дозе 45 мг и 79 % в обоих исследованиях при применении устекинумаба в дозе 90 мг. На 28-й неделе более чем у 90 % пациентов, получавших лечение устекинумабом, отмечено уменьшение величины индекса PASI на 50%. Примерно у 50 % пациентов достигнуто снижение индекса PASI на 90%. Более того, эффективность лечения сохранялась до 40-й недели (при введении препарата каждые 12 недель) (рис. 4) [81, 67].

Эффективное поддержание высокого показателя снижения индекса PASI до 76-й недели было продемонстрировано в ходе исследования PHOENIX I при введении препарата каждые 12 недель (рис. 5). На 76-й неделе у 82% пациентов в группе дозировки 45 мг и у 87% пациентов в группе дозировки 90 мг по-прежнему отмечен показатель снижения индекса PASI 75 [67].

В ходе обоих исследований 3-й фазы клинических испытаний препарат устекинумаб продемонстрировал сравнимый с плацебо профиль безопасности. До 12-й недели наиболее часто встречающимися (как минимум у 5 % пациентов в любой группе лечения) нежелательными явлениями были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головные и суставные боли. Эти явления наблюдались менее чем у 10 % пациентов. Число случаев в группах плацебо и устекинумаба было почти аналогичным. Частота возникновения нежелательных явлений, повлекших за собой исключение из исследования, была низкой во всех группах (0,9—1,0 % при применении устекинумаба; 2,0—2,4 % при применении плацебо). Тяжелые инфекции наблюдались у 1,2—1,6% пациентов в группах лечения устекинумабом и у 0,8—2,0 % пациентов в группах плацебо. Длительное лечение (до 76 недель) не выявило каких-либо проблем с безопасностью препарата. Антитела к устекинумабу были выявлены у 5,1% и 5,4% пациентов, получивших лечение, в исследованиях PHOENIX I и PHOENIX II соответственно. При этом наличие антител не было ассоциировано с потерей клинической эффективности у этих пациентов. Титр антител был низким, аллергических реакций не наблюдалось. Реакции в месте введения препарата наблюдались менее, чем у 1% пациентов, получивших лечение устекинумабом, и носили слабовыраженный характер [67, 81].



При лечении больных препаратом устекинумаб оценивалось также качество жизни больных. На начало исследования пациенты в RHOENIX I и RHOENIX II имели низкие показатели качества жизни (по шкале DLQI). Статистические различия в качестве жизни пациентов группы плацебо и группы устекинумаба стали заметны на 2-й неделе лечения. Клинически значимое улучшение показателей DLQI было отмечено на 12-й неделе лечения примерно у 77% пациентов, получавших устекинумаб, в сравнении с 21% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$) [62].

Заключение

Псориаз — хроническое заболевание, наличие которого часто имеет крайне негативное влияние на жизнь пациентов. В настоящее время существует потребность в эффективном долговременном лечении, которое было бы удобно в применении и безопасно при длительном использовании, что необходимо для повышения качества жизни пациентов. Современные исследования раскрыли патофизиологические механизмы развития псориаза. Результатом научных работ стало понимание роли многочисленных типов клеток-эффекторов и химических мессенджеров в развитии псориазических поражений. В частности, идентификация нового подтипа Т хелперов, Th17 и выявление важнейшей роли IL-12 и IL-23 в воспалительном иммунном ответе открыли новые возможности для целенаправленной терапии. На данный момент существует несколько биологических препаратов для лечения псориаза. Все они имеют различную краткосрочную и долгосрочную эффективность. Последними клиническими исследованиями установлена существенная эффективность двух препаратов — антител к IL-12/IL-23 для лечения больных псориазом тяжелой и средней степени тяжести. Применение нового терапевтического подхода в сочетании с оптимизацией дозирования позволяет снизить частоту введения препарата и открывает новые перспективы для лечения псориаза. Если в ходе продолжающихся исследований будут подтверждены благоприятные профили эффективности и безопасности биологических препаратов, они будут включены в клиническую практику, что позволит улучшить результаты терапии больных псориазом.

Литература

- Adalimumab SPC. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/H-481-PI-en.pdf>. Accessed 13 Nov 2008.
- Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol.* 2002;71(1):1–8.
- Aggarwal S, Ghilardi N, Xie M-H, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003;278:1910–4.
- Akay A, Pekcanlar A, Bozdag KE, et al. Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. *JEADV.* 2002;16:347–52.
- Albanesi C, De Pita O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):581–8.
- Alefacept SPC. Available from http://www.astellas.com/ca/en/derma_amevive_PM.html. Accessed 27 Jan 2009
- Becker KG, Simon RM, Bailey-Wilson JE, et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:9979–84.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA.* 2006;295:2275–85.
- Brimhall AK, King LN, Licclardone JC, et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008;159:274–85.
- Brok HP, van Meurs M, Blezer E et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis in common marmosets using an anti-IL-12p40 monoclonal antibody. *J Immunol.* 2002 Dec 1;169(11):6554–63.
- Capon F, Di Meglio P, Szaub J, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.* 2007;122(2):201–6.
- Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* 2007;80(2):273–90.
- Carrascosa JM, Pujol R, Daudén E, et al. A prospective evaluation of the cost of psoriasis in Spain (EPIDERMA project: phase II). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(7):840–5.
- Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med.* 2006;203(12):2577–87.
- Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol.* 1997;133(11):1433–40.
- Christophers E, Griffiths CE, Gaitanis G, et al. The unmet treatment need for moderate to severe psoriasis: results of a survey and chart review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:921–5.
- Cordoba-Rodriguez R, Frucht DM. IL-23 and IL-27: new members of the growing family of IL-12-related cytokines with important implications for therapeutics. *Expert Opin Biol Ther.* 2003;3(5):715–23.
- Costa C, Incio J, Soares R. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? *Angiogenesis.* 2007;10(3):149–66.
- Curtsinger JM, Schmidt CS, Mondino A, et al. Inflammatory cytokines provide a third signal for activation of naive CD4+ and CD8+ T cells. *J Immunol.* 1999;162(6):3256–62.
- Data on file: C0743T09 Clinical Study, Centocor Inc.
- Davidsson S, Blomqvist K, Molin L, et al. Lifestyle of Nordic people with psoriasis. In *J Dermatol.* 2005;44:378–83.
- Devrimci-Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, et al. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(4):267–71.
- Dubertret L, Mrowietz U, Rank A, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006;155:729–36.
- Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006; 314:1461–3.
- Efalizumab SPC. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/H-542-PI-en.pdf>. Accessed 13 Nov 2008.
- Etanercept SPC. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/H-262-PI-en.pdf>. Accessed 13 Nov 2008.
- Eyre RW, Krueger GG. Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis, and its relation to disease activity: Koebner and 'reverse' Koebner reactions. *Br J Dermatol.* 1982;106(2):153–9.
- Farber EM, Nall L. Psoriasis and alcoholism. *Cutis.* 1994; 53:21–7.

29. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol.* 1974;109(2):207–11.
30. Food and Drug Administration. FDA approves updated drug labelling for psoriasis drug Raptive: Safety concerns drove labelling changes. Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01905.html>. Accessed 27 January 2009.
31. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii65–ii68.
32. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)^{3/4}a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19:210–6.
33. Fitch E, Harper E, Skorcheva I et al. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 Dec;9(6):461–7.
34. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141:1580–4.
35. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, et al. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol.* 1997; 137(5):755–60.
36. Gately MK, Renzetti LM, Magram J, et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:495–521.
37. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: A population-based study. *Arch Dermatol.* 2005;141:1537–41.
38. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296:1735–41.
39. Gelfand JM; Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007;143:1493–99.
40. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl II):ii14–ii17.
41. Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51(4):534–42.
42. Griffiths C, Strober B, van de Kerkhof PCM, et al. A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing Ustekinumab and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Poster presented at EADV, Sep 17-21 2008, Paris. Poster FP1336.
43. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263–71.
44. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):530–4.
45. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007; 25(6):535–46.
46. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;139:846–50.
47. EMEA Press release. 19 Feb, 2009. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/2085709en.pdf>. Accessed 6 Mar 2009.
48. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985; 13:450–6.
49. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32: 982–6.
50. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141:1527–34.
51. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658–65.
52. Hong K, Chu A, Lüdvißsson BR, et al. IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder. *J Immunol.* 1999;162(12):7480–91.
53. Infliximab SPC. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/H-240-PI-en.pdf>. Accessed on 13 Nov 2008.
54. Jariwala SP. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2007 Oct;299(8):359–66.
55. Kauffman CL, Aria N, Toichi E, et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2004;123(6):1037–44.
56. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, et al. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6(6):383–92.
57. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, et al. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol.* 2008;144(2):200–7.
58. Kindt TJ, et al. *Immunology.* 6th ed. New York: WH Freeman; 2007.
59. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: What defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:281–5.
60. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001;137(3):280–4.
61. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007;449:564–9.
62. Langley R, Lebwohl M, Krueger GG, et al. CNTO 1275 significantly improves quality of life in patients with psoriasis: Results from PHOENIX 2 (a phase III, randomized, controlled trial. Oral presentation. 21st World Congress of Dermatology, October 1–5, 2007, Buenos Aires, Argentina.
63. Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(10):1725–34.
64. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199(1):125–30.
65. Leonardi C, et al. Poster presented at AAD, Feb 1-5 2008, San Antonio, Texas.
66. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371:1665–74.
67. Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes Immun.* 2007;8(1):1–12.
68. Lomholt G. Psoriasis: Prevalence, spontaneous course and genetics. A census study of skin diseases on the Faroe Islands. Ph.D Thesis. Copenhagen, 1963.
69. Lomholt G. Prevalence of skin diseases in a population: A census study from the Faroe Islands. *Dan Med Bull.* 1964;11(1):1–7.
70. Lowes MA, Lew W, Krueger JG. Current concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004;22(4):349–69, vii.
71. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1207–11.
72. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):272–84.
73. Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106–15.
74. Nast A, Kopp IB, Augustin M et al. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007 Jul;5 Suppl 3:1–119
75. National Psoriasis Foundation. About psoriasis: statistics. Accessed at www.psoriasis.org/about/stats on 15th August 2008.
76. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2004;113(12):1664–75.
77. Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR, et al. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(3 Pt 1):434–44.
78. Papp KA, Tyring S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005;152(6):1304–12.
79. Papp KA. The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298 (1):7–15.
80. Papp K, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371:1675–84.

81. Petty AA, Balkrishnan R, Rapp SR, et al. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: Implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:271–5.
82. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, et al. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol.* 2006;176(3):1908–15.
83. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41(3 Pt 1):401–7.
84. Ramsay B, O'Reagen M. A survey of the social and psychological effects of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988;118(2):195–201.
85. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366(9494):1367–74.
86. Richards HL, Ray DW, Kirby B, et al. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005;153(6):1114–20.
87. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol.* 1994;102(2):145–9.
88. Schoffski O, Augustin M, Prinz J, et al. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: a multi-center study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(3):209–18.
89. Shear NH. Fulfilling an unmet need in psoriasis. Do biologicals hold the key to improved tolerability? *Drug Safety.* 2006;29(11):49–66.
90. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am J Med.* 2007;120(11):953–9.
91. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005 *Br J Dermatol.* 2005;153:486–97.
92. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:136–139.
93. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, et al. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992;128(1):39–42.
94. Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, et al. Psoriasis and HLA-Cw6. *Br J Dermatol.* 1980;102(2):179–84.
95. Toichi E, Torres G, McCormick TS, et al. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol.* 2006;177(7):4917–26.
96. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet.* 1997;6(5):813–20.
97. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(2):133–46.
98. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(3):159–65.
99. Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2002;30(2):161–6.
100. Tubach F, Salmon D, Ravaut P, et al. The risk of tuberculosis with anti-TNF is higher with monoclonal antibodies than with the soluble receptor. Results of the French 3-year prospective ratio observatory. Presentation at EULAR, Jun 11–14 2008, Paris.
101. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol.* 1993;101:701–5.
102. Vardy D, Besser A, Amir M, et al. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol.* 2002;147(4):736–42.
103. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, et al. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:512–18.
104. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol.* 2007;8(9):950–7.
105. Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, et al. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol.* 2000;165(10):5814–21.
106. Wolf R, Wolf D, Ruocco V. Alcohol intake and psoriasis. *Clin Dermatol.* 1999;17:423–30.
107. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, et al. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol.* 1998;111(6):1053–7.
108. Yip SY. The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:965–8.
109. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature.* 2007;445(7128):648–51.
110. www.regmed.ru

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА СКИН-КАП (АКТИВИРОВАННЫЙ ПИРИТИОН ЦИНКА) В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ. МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ № ФС-2009/414 ОТ 28 ДЕКАБРЯ 2009 Г.

Медицинская технология применения препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии больных атопическим дерматитом, вульгарным псориазом и себорейным дерматитом содержит алгоритмы назначения лекарственных форм данного наружного средства в зависимости от характера клинических проявлений заболеваний, стадии процесса, наличия осложнений. Применение нестероидного препарата Скин-кап в режиме монотерапии и при интеграции его в комплексную терапию оптимизирует лечение дерматозов, способствует снижению микробной и грибковой контаминации кожи, в тяжелых случаях сокращает необходимость в использовании других сильнодействующих фармпрепаратов и методов фотохимиотерапии.

Медицинская технология предназначена для врачей-дерматовенерологов, врачей общей практики.

Масштаб использования медицинской технологии: специализированные дерматовенерологические учреждения, лечебно-профилактические учреждения, оказывающие первичную помощь больным дерматозами.

Ключевые слова: псориаз, патогенез, IL-12, IL-23, Th1, Th17, устекинумаб, АВТ-874.

Введение

В настоящее время остается актуальной проблема патогенетически направленного, эффективно и безопасно наружного лечения хронических дерматозов. Важную роль в механизмах поддержания воспаления при атопическом и себорейном дерматите играет колонизация кожи *St. aureus*, грибковой флорой (*Malassezia furfur*, грибами рода *Candida* и т. д.), которые индуцируют синтез специфических IgE и стимулируют активацию дермальных лимфоцитов к синтезу провоспалительных цитокинов [1, 15]. Основным средством наружной фармакотерапии данных заболеваний являются топические глюкокортикостероиды (ГКС). Эти препараты обладают быстрым и выраженным действием, приемлемы с косметической точки зрения, однако побочные эффекты, свойственные данному классу лекарственных средств, такие как развитие инфекционных осложнений, атрофия кожи, телеангиэктазии, акнеформная сыпь, гипертрихоз и другие, существенно ограничивают их длительное применение, в особенности в детском возрасте.

Для терапии заболеваний кожи среди нестероидных наружных средств можно выделить активированный пиритион цинка, являющийся действующим веществом препарата Скин-кап. Он обладает противовоспалительной, антибактериальной и противогрибковой активностью. Для активированного пиритиона цинка в форме крема, аэрозоля и шампуня установлена высокая стабильность, а также широкий спектр фармакологической активности [2—15].



Клиническая эффективность препарата Скин-кап, основанная на широком спектре взаимодействующих фармакодинамических свойств, продемонстрирована при псориазе, атопическом дерматите и себорейном дерматите и, в отличие от топических ГКС, при сопоставимой эффективности не имеет существенных побочных эффектов [2—16]. Значительным преимуществом препарата Скин-кап перед другими средствами наружной терапии дерматозов является наличие нескольких лекарственных форм препарата: крем, аэрозоль и шампунь [9, 10, 15].

В медицинской технологии представлен дифференцированный подход к назначению препарата Скин-кап в зависимости от характера клинических проявлений заболеваний.

Показания к использованию новой медицинской технологии

1. Псориаз вульгарный у взрослых и детей от 1 года.
2. Атопический дерматит у взрослых и детей от 1 года.
3. Себорейный дерматит у взрослых и детей от 1 года.

Противопоказания к использованию медицинской технологии

1. Повышенная чувствительность к компонентам препарата Скин-кап.
2. Возраст до 1 года.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

1	Скин-кап крем	Регистрационное удостоверение № ПН012231/02 от 07.07.2008
2	Скин-кап аэрозоль	Регистрационное удостоверение № ПН012231/03 от 10.03.2005
3	Скин-кап шампунь	Регистрационное удостоверение № ПН012231/01 от 08.07.2008

Описание медицинской технологии

Применение препарата Скин-кап при атопическом дерматите

Тактика врача при назначении препарата Скин-кап и выбор лекарственной формы базируются на оценке стадии воспалительного процесса (острая, хроническая), степени распространенности процесса (локальные очаги, распространенный процесс), а также на наличии инфекционных осложнений заболевания.

В острой стадии атопического дерматита при наличии выраженного отека кожи, эритемы, мокнущих высыпаний назначается аэрозоль Скин-кап, который распыляется на пораженные участки кожи в достаточном количестве с расстояния около 15 см 2 раза в день в течение 5—7 дней (рисунок 1). После исчез-

новения мокнущих участков остаточной эритемы, инфильтрации применяют крем Скин-кап 2 раза в день до 14—21 дня. При островоспалительном процессе при отсутствии мокнущих высыпаний рационально использовать крем Скин-кап 2 раза в день в течение 7—21 дня.

Хроническая стадия атопического дерматита характеризуется очагами эритемы, шелушения, инфильтрации, лихенификации. В случае наличия отдельных локализованных высыпаний, как правило, в местах типичной локализации атопического дерматита — на сгибательных поверхностях суставов, на лице и шее, назначается крем Скин-кап 1—2 раза в день. Особенно выраженной инфильтрацией и лихенификацией отличаются высыпания в области запястий, локтевых и подколенных ямок: в таком случае возможно нанесение крема Скин-кап под окклюзионную повязку с длительностью аппликации до 12 часов.

При диссеминированном и диффузном кожном процессе, сопровождаемом крайне выраженным зудом, назначаются мази и кремы с топическими глюкокортикостероидами, фармакокинетика которых обеспечивает длительное воздействие и позволяет наносить препарат 1 раз в сутки. Смазывание кремом Скин-кап проводят также 1 раз в сутки. Указанная наружная терапия проводится в течение 7—10 дней, до разрешения выраженных проявлений. В дальнейшем глюкокортикостероидные мази и кремы отменяют, а на участки остаточной инфильтрации и лихенификации применяют крем Скин-кап 2 раза в день (14—21 день).

При наличии на коже очагов поражения, осложненных вторичной инфекцией (бактериальной и/или грибковой), в остром периоде методом туширования наносят антисептические средства, а затем после 15—20-минутного перерыва — аэрозоль Скин-кап (рисунок 2). Поскольку аэрозоль Скин-кап содержит этиловый спирт, следует с осторожностью использовать эту лекарственную форму при эрозиях и трещинах кожи. Процедуры проводят 1—2 раза в день в течение 5—7 дней. Активная противомикробная терапия до 14 дней чаще всего полностью редуцирует гнойное воспаление и в дальнейшем долечивание проводят кремом Скин-кап в сроки до 14 дней.

Применение препарата Скин-кап при псориазе

При наличии у пациента ограниченных папулезно-бляшечных высыпаний, при значении индекса тяжести заболевания PASI менее 10 баллов возможно проведение только наружной терапии. Используется аэрозоль Скин-кап, который наносится на пораженные участки в достаточном количестве в один слой (не более одного распыления за один раз) 2 раза в день в течение 3—5 недель. При наличии высыпаний на коже волосистой части головы обработка производится с такой же частотой, при

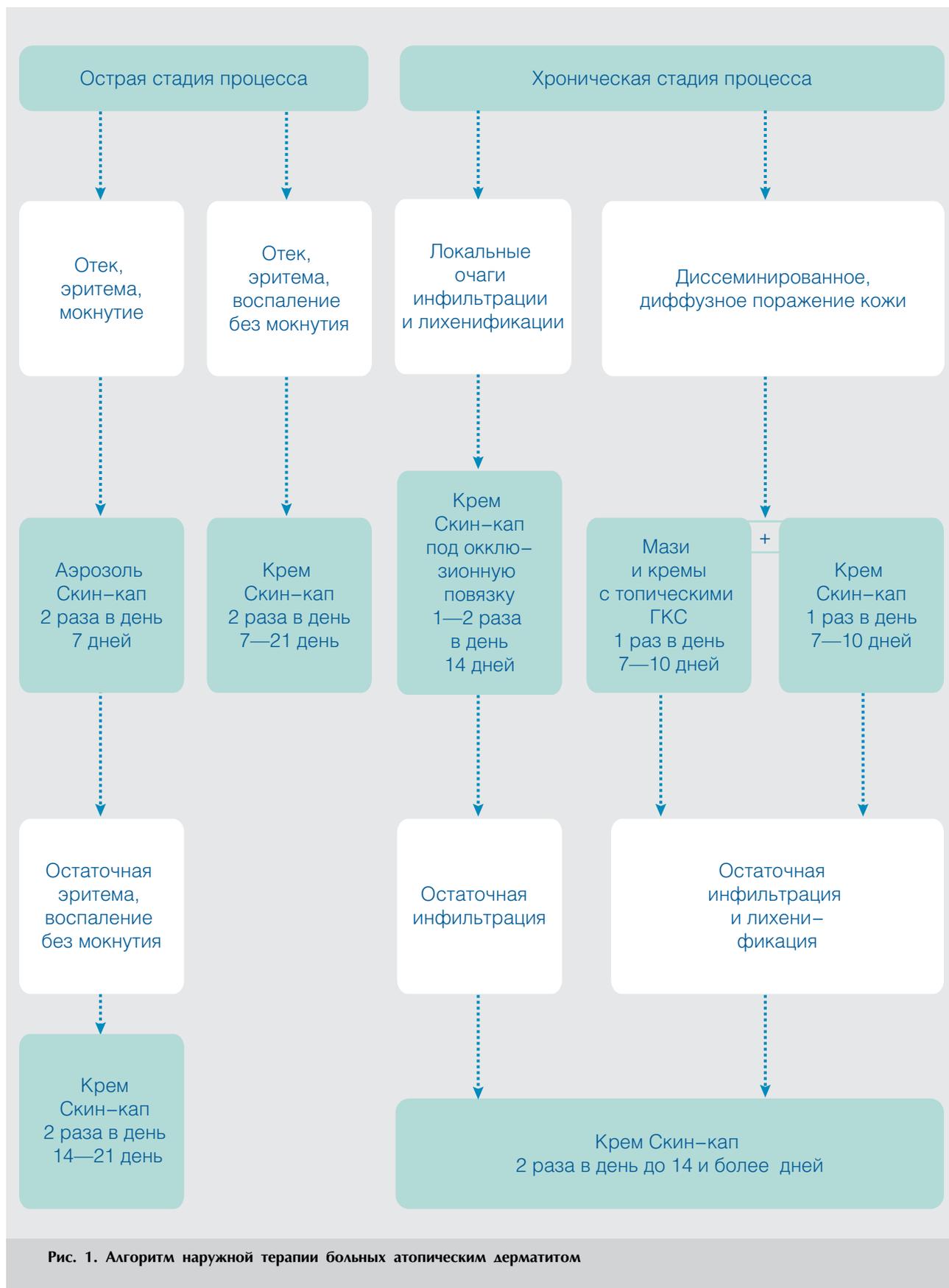
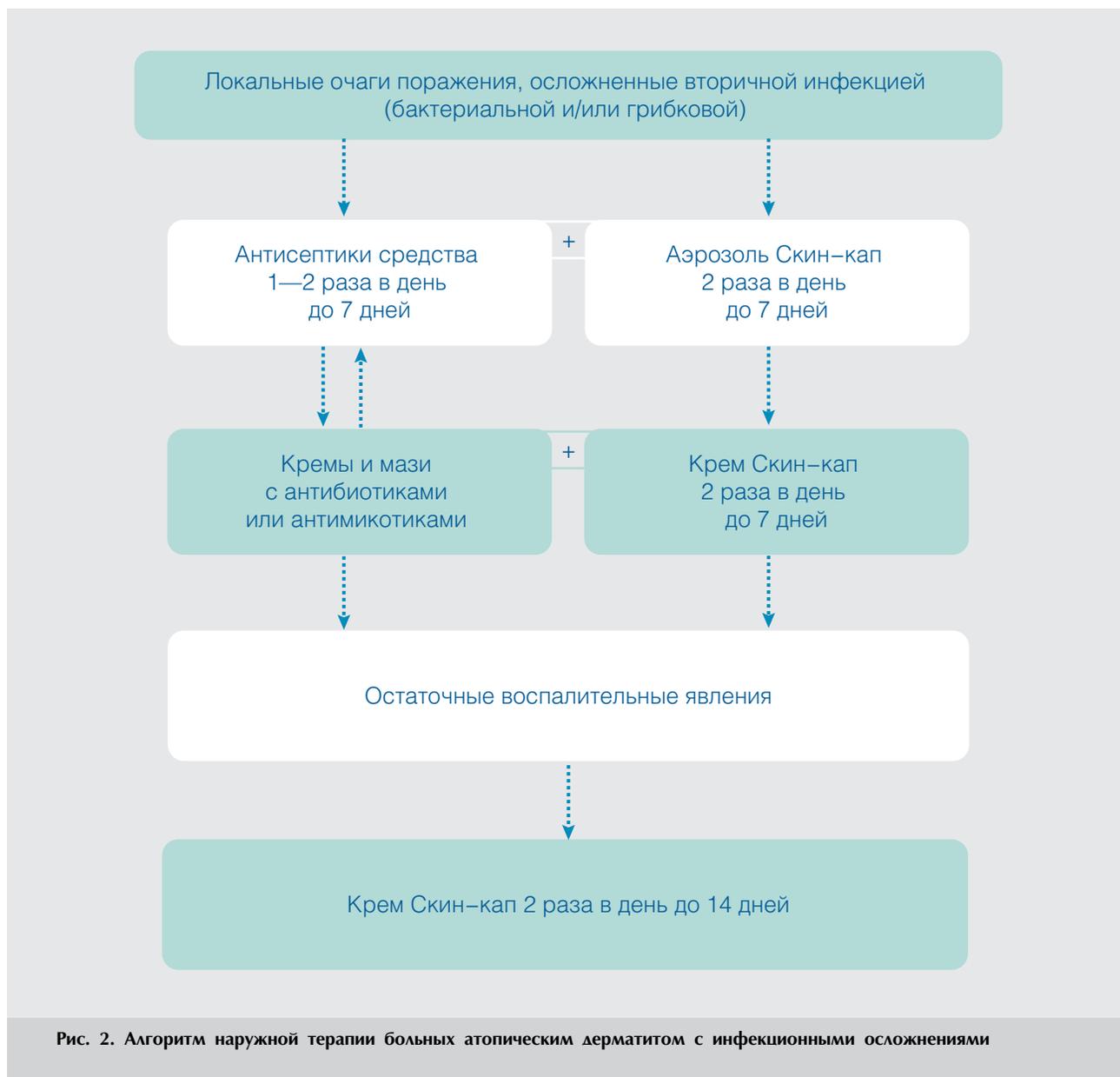


Рис. 1. Алгоритм наружной терапии больных атопическим дерматитом



этом для удобства обработки используется специальная насадка, которая прилагается в комплекте к аэрозолю.

При *распространенных* высыпаниях (индекс PASI более 10 баллов) рекомендуется проведение системной терапии. В качестве наружного лечения последовательно используются аэрозоль и крем Скин-кап 2 раза в день сроком до 5 недель. На первом этапе применяется аэрозоль Скин-кап 2 раза в день до 1,5—2 недель, а затем на участки остаточной инфильтрации — крем Скин-кап 2 раза в день с урежением нанесения средства до 1 раза в 2—3 дня. При необходимости срок лечения может быть увеличен до 2,5—3 недель.

При *тяжелой и среднетяжелой* форме псориаза методом выбора является фотохимиотерапия (ПУВА-терапия). После процедур ПУВА-терапии 2 раза в день производится обработка высыпаний аэрозодем Скин-кап, а при возникновении сухости кожи и на бляшки с выраженной инфильтрацией наносят крем Скин-кап. Наружное лечение препаратом Скин-кап проводится во время курса ПУВА-терапии, которое при необходимости может быть продолжено в сроки до 6 недель.

При наличии высыпаний на волосистой части головы — дополнительно пациентам назначается шампунь Скин-кап 2—3 раза в неделю до полного разрешения псориатических высыпаний.

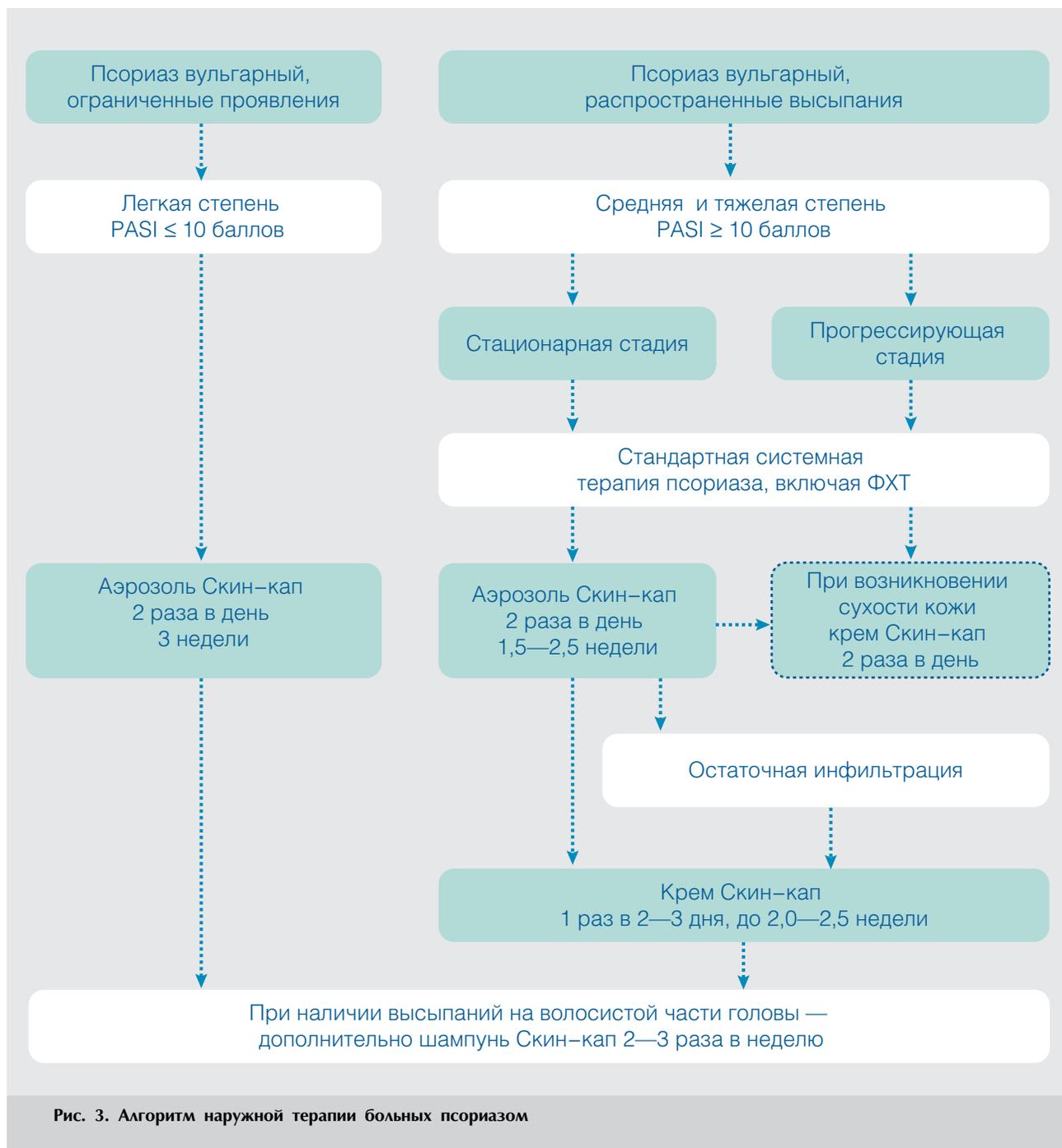


Рис. 3. Алгоритм наружной терапии больных псориазом

Применение препарата Скин-кап при себорейном дерматите

При локализованных формах себорейного дерматита применяется крем Скин-кап, который наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 1—2 недель (рисунок 4). При поражении значительной площади поверхности кожного покрова, поражении волосистой части головы препарат Скин-кап используют в форме аэрозоля 2 раза в день сроком до 2 недель.

На очаги с остаточными явлениями терапия может быть продолжена кремом Скин-кап с нанесением 1—2 раза в день.

При поражении волосистой части головы дополнительно к аэрозолю используется шампунь Скин-кап 2—3 раза в неделю. По достижении стойкой клинической ремиссии себорейного дерматита волосистой части головы, в качестве поддерживающей терапии, шампунь Скин-кап используется 1 раз в неделю.

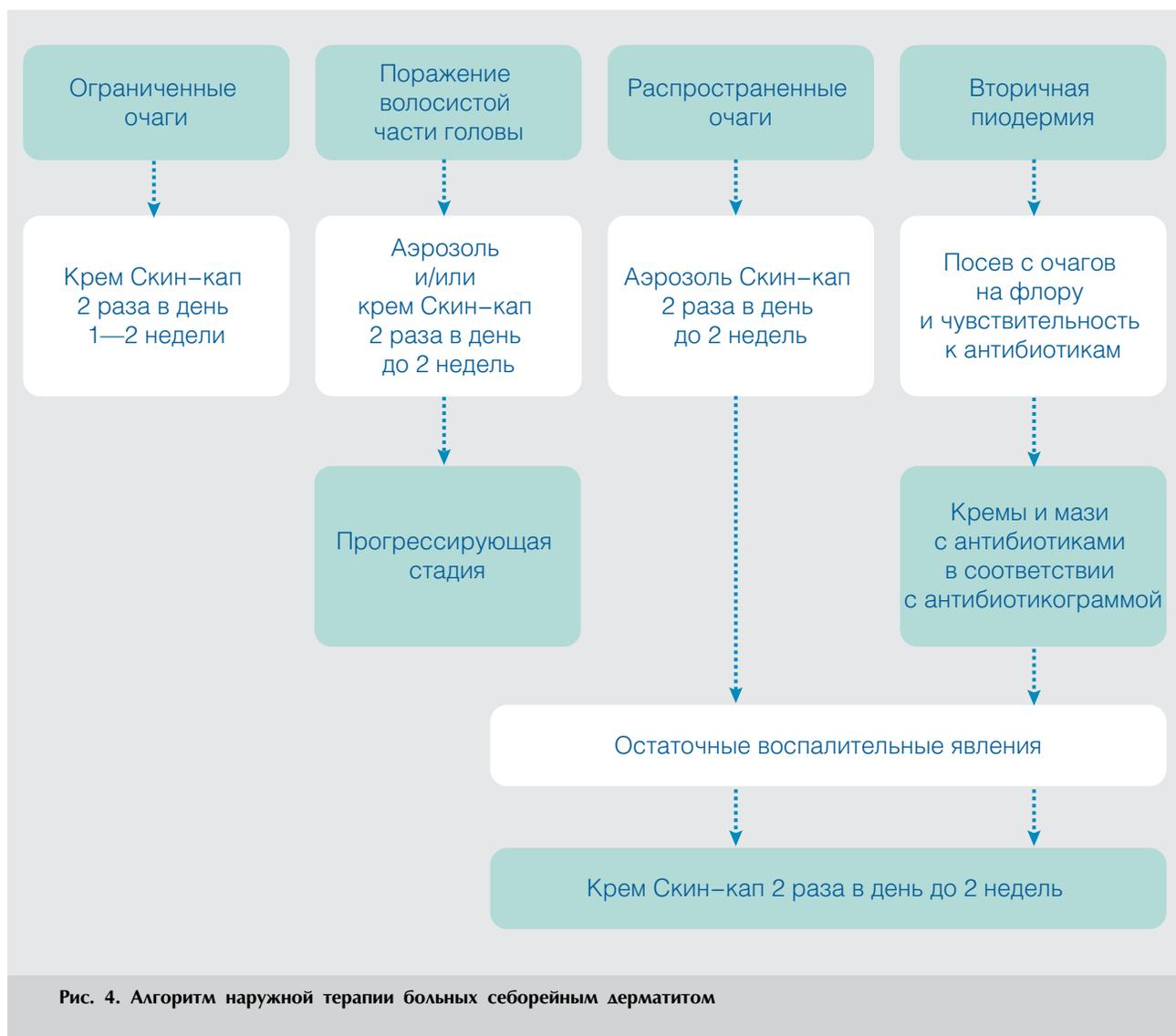


Рис. 4. Алгоритм наружной терапии больных себорейным дерматитом

Лечение себорейного дерматита, осложненного вторичной пиококковой инфекцией, рационально проводить кремами или мазями с антибиотиками. После ликвидации очагов пиодермии долечивание проводят препаратом Скин-кап в форме крема 1—2 раза в день в течение 2 недель.

Возможные осложнения и способы их устранения

При применении препарата Скин-кап возможно развитие аллергических реакций, в том числе контактной гиперчувствительности. В этом случае необходимо отменить препарат, промыть области нанесения лекарственного средства проточной водой, при необходимости использовать антигистаминные препараты и топические кортикостероиды. Поскольку аэрозоль Скин-кап содержит этиловый спирт, при его попадании в глаза, на участки кожи

с трещинами возможно ощущение жжения и незначительной гиперемии. Как правило, эти явления не требуют специфического лечения и разрешаются самостоятельно.

Эффективность использования медицинской технологии

Под наблюдением находились 24 больных атопическим дерматитом (16 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 16 до 59 лет с длительностью заболевания от 16 до 45 лет. У 15 пациентов высыпания носили ограниченно-локализованный характер, у 9 — распространенный. При этом у 11 больных отмечалось присоединение вторичной инфекции (бактериальной или грибковой). Степень тяжести кожного процесса оценивалась с использованием индекса SCORAD, который до лечения находился в пределах от 18,4 до 45,2 балла (в среднем — 31,8 балла).

Лечение проводили препаратом Скин-кап (аэрозолем или кремом в зависимости от клинической картины) 2 раза в день в течение 3 недель. Пациентам с признаками вторичной инфекции дополнительно назначался антибактериальный или антимикотический препарат наружного действия.

После лечения клиническое выздоровление было достигнуто у 4 (16,7%) больных, значительное улучшение — у 8 (33%), улучшение — у 10 (41,7%), без эффекта — 2 (8,3%) больных. При этом регресс индекса SCORAD составил в среднем 56,9% ($p < 0,001$).

Исследование клинической эффективности препарата Скин-кап проводилось у 20 больных себорейным дерматитом (11 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 18 до 47 лет с давностью заболевания от 1 до 9 лет. У 14 пациентов высыпания ограничивались волосистой частью головы, у 6 помимо поражения волосистой части головы отмечались высыпания на коже груди и спины. Выбор лекарственной формы осуществлялся в соответствии с клинической картиной (аэрозоль — на очаги экссудации, крем — на сухие участки, на волосистую часть головы дополнительно назначался шампунь). Препарат наносили на очаги поражения 2 раза в день в течение 2 недель.

В результате лечения клиническое выздоровление было достигнуто у 4 (20%) больных, значительное улучшение — у 7 (35%), улучшение — у 8 (40%) больных, без эффекта — 1 (5%) пациент. Ухудшения кожного процесса не наблюдалось ни у одного из участников исследования.

Изучение клинической эффективности препарата Скин-кап проводилось у 40 больных вульгарным псориазом (26 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 19 до 63 лет, длительность заболевания колебалась от 2 до 49 лет. При этом у 18 больных отмечалась легкая степень тяжести, у 22 — среднетяжелая и тяжелая.

У больных с легкой степенью тяжести псориаза (индекс PASI менее 10 баллов) лечение проводилось в виде монотерапии препаратами Скин-кап (аэрозоль, крем, шампунь) в течение 3 недель. Полное разрешение высыпаний отмечалось у 83,3% больных (15 больных), значительное улучшение у 5,6% (1 больной) и улучшение 11,1 (2 больных).

При тяжелой и среднетяжелой степени тяжести псориаза (индекс PASI > 10 баллов) применялась ПУВА-терапия в сочетании с использованием последовательно аэрозоля и крема Скин-кап в течение 4—5 недель. Данная схема лечения способствовала достижению клинической ремиссии у 91% (20 больных) пациентов, значительному улучшению — у 4,5% (1 больной) и улучшению — у 4,5% (1 больной).

Группу сравнения составили 10 больных вульгарным псориазом тяжелой и среднетяжелой степени тяжести (5 мужчин, 5 женщин) в возрасте от 21 до 57 лет с давностью заболевания от 5 до 27 лет, получавших ПУВА-терапию и 2% салициловую мазь в качестве наружного средства в те-

чение 4—5 недель. Клиническая ремиссия была достигнута у 80% (8 больных), значительное улучшение — у 20% (2 больных).

Таким образом, применение препарата Скин-кап в качестве наружного средства в режиме монотерапии у больных с легкой степенью тяжести вульгарного псориаза приводило к клинической ремиссии заболевания у 83,3% пациентов. Использование препарата Скин-кап в составе комплексной терапии (в сочетании с ПУВА-терапией) больных с тяжелой и среднетяжелой степенью псориаза позволило достичь клинической ремиссии у 91% пациентов. Была установлена более высокая эффективность лечения пациентов с тяжелой и среднетяжелой степенью в группе больных, получавших ПУВА-терапию и препараты Скин-кап, по сравнению с пациентами, в лечении которых использовали ПУВА-терапию и 2% салициловую мазь [11].

Эффективность препарата Скин-кап подтверждена многочисленными исследованиями, в том числе двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование (94 больных атопическим дерматитом) [2,3], открытое неконтролируемое исследование (53 пациента с атопическим дерматитом) [8]; двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование, в котором приняли участие 60 больных псориазом [9, 10]; открытое сравнительное исследование, проведенное в группе 60 больных, страдающих распространенным псориазом [11]; открытое исследование с участием 30 детей, больных вульгарным псориазом разной степени тяжести [12]; открытое исследование, проведенное в группе 414 пациентов с себорейным дерматитом [13], открытое исследование с участием 16 детей, больных себорейным дерматитом [14], открытое исследование, проведенное в группе 15 пациентов с себорейным дерматитом [17].

Литература

1. Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии. *Consilium Medicum*, 2001; 4:176—184.
2. Фассахов Р.С. и др. Скин-кап в терапии атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ). *Росс. аллергол. ж.*, 2007; 2:75—81.
3. Фассахов Р.С. и др. Эффективность и безопасность активированного цинк пиритиона (Скин-кап) в лечении атопического дерматита у детей (результаты Российского многоцентрового исследования) // *Вестн. пед. фарм. и нутрициологии*, 2006; 3:28—31.
4. Мокроносова М.А. и др. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение атопического дерматита. *Росс. аллергол. ж.*, 2004; 1:58—61.
5. Маланичева Т.Г. и др. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей, осложненного микотической инфекцией. *Росс. аллергол. ж.*, 2004; 2:90—93.
6. Мокроносова М.А. и др. Терапевтический эффект активированного цинка пиритиона у больных с синдромом атопического дерматита/экземы с сенсibilизацией к дрожжеподобным грибам. *Росс. аллергол. ж.*, 2004; 3:83—87.
7. Маланичева Т.Г. и др. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности местной терапии атопического дерматита у детей при сочетанном поражении кожи и слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки грибами рода *Candida*. *Аллергология*, 2006; 4:14—19.

8. Кунгуров Н.В. и др. Об оптимизации терапии больных atopическим дерматитом детей и взрослых. Вестн. дерматол. венерол., 2004; 3:24—29.
9. Кубанова А.А. Активированный пиритион цинка (Скин-кап) в лечении легкого и среднетяжелого папулезно-бляшечного псориаза. Результаты рандомизированного, плацебо контролируемого исследования АНТРАЦИТ. Вестн. дерматол. венерол., 2008; 1:59—65.
10. Кубанов А.А. и др. Влияние эффективной терапии (активированный пиритион цинка (Скин-кап) на качество жизни больных псориазом. Вестн. дерматол. венерол., 2008; 2:80—85.
11. Самсонов В.А. и др. Скин-кап (активированный цинка пиритионат) в терапии больных псориазом. Вестн. дерматол. венерол., 2000; 5:37—39.
12. Короткий Н.Г. и др. Современная наружная терапия хронических воспалительных заболеваний кожи у детей (опыт клинического применения препарата Скин-кап), Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2008, № 4, стр. 90—95.
13. Позднякова О.Н. Местная терапия себореи и себорейного дерматита. Вестн. дерматол. венерол., 2005; 5:45—47
14. Перламуртов Ю.Н. и др. Оценка эффективности препарата Скин-кап при лечении детей, больных себорейной и микробной экземой. Росс. аллергол. ж., 2005; 2:59—63.
15. Скрипкин Ю.К. и др. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение. Росс. аллергол. ж., 2007; 3:70—75.
16. European Union scientific committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers. Opinion concerning Zinc Pyrithione. Электронный ресурс. Режим доступа: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out225_en.pdf
17. Кубанова А.А. и др. Оценка эффективности препарата «Скин-кап» в лечении псориаза и себореи волосистой части головы. Вестн. дерматол. венерол., 1997; 1:45—46.

Рецензия на медицинскую технологию
**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА СКИН-КАП (АКТИВИРОВАННЫЙ ПИРИТИОН ЦИНКА)
В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ**

Разработчики:

Федеральное государственное учреждение

«Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Федеральное государственное учреждение

«Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Авторы:

От ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий»: Знаменская Л.Ф., Горячева Т.А., Яковлева С.В.

От ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий»: Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В.

Важной проблемой в лечении наиболее распространённых хронических заболеваний кожи, таких как atopический дерматит, псориаз и себорейная экзема, является сложный алгоритм наружной терапии в сочетании с низкой приверженностью (комплаентностью) пациентов по отношению к наиболее эффективным средствам — топическим кортикостероидам. Причиной низкой приверженности является стероидофобия, которая распространена среди больных хроническими заболеваниями кожи и в свою очередь во многом обусловлена большим количеством противопоказаний и ограничений по применению, характерных для топических кортикостероидов. Особенно остро эта проблема проявляется при лечении atopического дерматита у детей. Современные алгоритмы наружной терапии atopического дерматита предполагают использование топических кортикостероидов в течение непродолжительного времени для купирования обострений с последующим применением этого класса препаратов по требованию (эпизодически) или назначение других средств, как, например, ингибиторов кальциневрина (ступенчатый подход) для длительной поддерживающей терапии. Эти подходы требуют разработки письменного плана действий, обучения пациента принципам самоведения, четких инструкций о правилах перехода со ступени на ступень. В отсутствие подобных рекомендаций и навыков ступенчатый подход может привести к неконтролируемому использованию топических кортикостероидов, побочным эффектам терапии и, как следствие, будет потенцировать стероидофобию. Между тем atopический дерматит имеет хроническое рецидивирующее течение, часто осложняется вторичной инфекцией, как бактериальной, так и грибковой, и, бесспорно, требует адекватной и постоянной наружной терапии и ухода за кожей, что, очевидно, невозможно при применении только топических кортикостероидов. Присоединение или усиление уже существующей вторичной инфек-

ции на фоне применения топических кортикостероидов может являться одной из причин формирования тяжёлых форм заболевания (Научно-практическая программа «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика», Союз педиатров России, Международный фонд охраны матери и ребёнка, Москва, 2004). К важным преимуществам данной технологии относится возможность применения препаратов Скин-кап при вторичном инфицировании кожи бактериальной и грибковой природы, в то время как применение топических кортикостероидов и ингибиторов калициневрина ограничено или противопоказано.

Представленная эффективность использования разработанной технологии подтверждена сравнительными данными и сопоставима с эффективностью топических кортикостероидов. В отношении себорейной экземы технология максимально отражает этиопатогенетический подход к лечению, который обусловлен сочетанием выраженного противовоспалительного действия с высокой противогрибковой активностью цинка пиритиона в отношении дрожжеподобных грибов *Malassezia*, которые рассматриваются как один из ведущих этиологических факторов.

Применение технологии на основе негормональных препаратов Скин-кап будет способствовать решению проблемы низкой приверженности пациентов назначаемому лечению и несомненно не только улучшит выполнение врачебных рекомендаций, но также повысит общий эффект терапии. Это подтверждает и недавно проведенное многоцентровое исследование под руководством академика Кубановой А.А. (2007), в котором было показано, что применение аэрозоля Скин-кап при легком — среднетяжелом папулезно-бляшечном псориазе, помимо высокой клинической эффективности, отличается выраженным улучшением качества жизни, а также положительным отношением больных к терапии.

В целом важнейший аспект применения данной технологии — простой алгоритм, поэтому технология легко воспроизводима при оказании амбулаторно-поликлинической помощи как в условиях специализированных кожно-венерологических учреждений, так и для врачей общей практики, в частности в педиатрии.

Технология может быть рекомендована для внедрения в практику дерматологов и врачей общей практики.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

А.А. КУБАНОВА, И.Н. ЛЕСНАЯ, Н.В. ФРИГО, Н.Л. КАГАНОВА, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, А.А. КУБАНОВ И ДР.

Molecular markers in forecasting the clinical efficacy of infliximab in psoriasis patients

A.A. KUBANOVA, I.N. LESNAYA, N.V. FRIGO, N.L. KAGANOVA, L.F. ZNAMENSKAYA, A.A. KUBANOV AND OTHER

Об авторах:

А.А. Кубанова — директор, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор
И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-клинической работе, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

Н.В. Фриго — гл. научный сотрудник ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», д.м.н.

Н.Л. Каганова — младший научный сотрудник ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий»

Л.Ф. Знаменская — заведующая отделом дерматологии ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», к.м.н.

А.А. Кубанов — заместитель директора по научной работе, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н., профессор

Исследованы биологические образцы (биоптаты кожи, полученные из очагов поражения, и сыворотка крови) 22 больных псориазом тяжелой и средней степени тяжести (8 женщин, 14 мужчин) в возрасте от 19 до 57 лет, получавших терапию инфликсимабом. В биоптатах кожи пациентов изучались молекулярная структура генов TNF- α , TNF-R-I и TNF-R-II; содержание цитокина TNF- α и его растворимых рецепторов — sTNF-R-I и sTNF-R-II; протеомный состав; в сыворотке крови — содержание TNF- α , IL2, IL4, IL6, IL-8, IL-10.

Установлено, что с высокой интенсивностью ответа больного псориазом на лечение препаратом инфликсимаб ассоциировался гомозиготный TT генотип гена TNF-R-II в 676 положении и высокий уровень IL10 в сыворотке крови (> 2,7 пг/мл); с ослабленным ответом или отсутствием ответа на лечение препаратом инфликсимаб ассоциировался гомозиготный GG генотип гена TNF-R-II в 676 положении и низкий уровень IL10 в сыворотке крови (< 1,0 пг/мл). Полученные результаты послужили основанием для разработки метода прогнозирования эффективности лечения больных псориазом генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимаб.

Получены пилотные результаты, свидетельствующие о возможной взаимосвязи между составом протеома кожи и терапевтическим ответом больного псориазом на лечение препаратом инфликсимаб.

Ключевые слова: псориаз, инфликсимаб, генотип, ген TNF-R-II, IL10, протеом кожи.

Biosamples (skin tissue samples taken from affection foci and blood serum) from 22 patients suffering from severe to medium psoriasis (8 women and 14 men) aged 19-57 treated with Infliximab were analyzed. As for skin tissue samples, the molecular structure of genes TNF- α , TNF-R-I and TNF-R-II, contents of cytokine TNF- α and its soluble receptors (sTNF-R-I and sTNF-R-II) and proteome composition was analyzed in skin tissue samples; contents of TNF- α , IL2, IL4, IL6, IL-8 and IL-10 were analyzed in the blood serum. The homozygous TT genotype of TNF-R-II gene at the 676 locus and high IL10 level in the blood serum (>2.7 pg/ml) was associated with the high intensity of the psoriasis patient response to treatment with Infliximab; the homozygous GG genotype of TNF-R-II gene at the 676 locus and low level of IL10 in the blood serum (<1.0 pg/ml) was associated with a weak response or no response to treatment with Infliximab. These results laid the basis for developing a method to forecast the treatment efficacy in psoriasis patients based on a genetically engineered biological drug – Infliximab.

Pilot results indicating a possible mutual relation between the composition of the skin proteome and psoriasis patient's therapeutic response to treatment with Infliximab have been obtained.

Key words: psoriasis, Infliximab, genotype, TNF-R-II gene, IL10, skin proteome.

Введение

Крупнейшим достижением XX века стали расшифровка генома человека и развитие таких научных направлений, как фармакогенетика и фармакогеномика,

исследующих причины особенностей различной чувствительности индивидов или отдельных популяций к действию лекарственных препаратов или химических веществ. Благодаря развитию фармакогеномики стали возможны персонализированный подход к назначению лекарственной терапии больным и направленное создание новых лекарств, специфически влияющих на отдельные звенья патологического процесса.

Распространенные хронические заболевания, в этиологии которых существенную роль играет генетическая компонента, но характер наследования не может быть объяснен простыми менделевскими правилами, образуют группу многофакторных заболеваний [1]. Примером многофакторного заболевания, когда изменчивость того или иного признака определяется не одним главным геном, а влиянием большого числа генетических факторов и факторов внешней среды, является псориаз [2] — один из наиболее распространенных хронических воспалительных дерматозов, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и выраженной воспалительной реакцией в дерме [3].

Важную роль в возникновении воспаления в дерме при псориазе играет провоспалительный цитокин TNF- α [4], индуцирующий синтез других провоспалительных цитокинов и способствующий индукции экспрессии молекул внутриклеточной адгезии, миграции активированных иммунокомпетентных клеток и увеличению продукции сосудистого фактора роста, что приводит к активации пролиферативных процессов в коже [5]. В настоящее время идентифицированы два типа рецепторов TNF- α : TNFR1 (молекулярная масса 55 кДа), кодируемый геном TNF-R-I, опосредует, главным образом, воспалительные и цитотоксические эффекты TNF- α , и TNFR2 (молекулярная масса 75 кДа), который кодируется геном TNF-R-II и участвует в реализации пролиферативных процессов.

Учитывая важную патогенетическую роль цитокина TNF- α в развитии псориаза, был разработан принципиально новый эффективный подход к терапии заболевания с использованием генно-инженерных биологических препаратов, селективно блокирующих действие данного цитокина [6, 7]. Одним из таких препаратов, рекомендованных организацией FDA для лечения псориазического артрита и псориаза (рекомендации от 2005 и 2006 года соответственно) [8], является инфликсимаб, который представляет химерные моноклональные иммуноглобулины класса IgG₁, состоящие из константных участков иммуноглобулина человека и переменных участков мышиных иммуноглобулинов.

Благодаря специфичности воздействия на TNF- α генно-инженерные биологические препараты оказывают выраженный терапевтический эффект у большинства больных тяжелыми формами псориаза и псориазическим артритом, вызывая регресс псориазических высыпаний, уменьшение болевого синдрома, нормализацию общего состояния и улучшение качества жизни. Еще одним преимуществом этих препаратов является длительное сохранение терапевтических концентраций в сыворотке крови.

Вместе с тем не во всех случаях блокаторы TNF- α оказывают положительный эффект у больных псориазом. Все препараты этой группы потенциально им-

муногенны, так как в их состав входит генетически модифицированный белок. По данным различных исследований, антитела к инфликсимабу синтезируются у 8—68% пациентов, что сопровождается выраженным снижением его эффективности и большим числом нежелательных инфузионных реакций [9, 10]. Данное обстоятельство наносит существенный моральный ущерб пациенту и экономический ущерб государству, т. к. медицинская помощь таким больным осуществляется за счет средств федерального бюджета в рамках национального проекта «Здоровье» по профилю дерматология. Стоимость лечения инфликсимабом составляет более 1 миллиона рублей в год на одного больного.

Методы прогнозирования терапевтической эффективности инфликсимаба при лечении больных псориазом в настоящее время не разработаны.

Одной из причин неэффективности терапии больных псориазом инфликсимабом может явиться генетически детерминированный ответ организма пациента. Доля влияния генетических факторов, определяющих вариабельность реакции организма на тот или иной препарат, составляет от 20 до 95% [11, 12].

В связи с вышеизложенной актуальной задачей медицинской науки является разработка методов, позволяющих оценить индивидуальный ответ организма на воздействие данного биологического препарата на молекулярно-генетическом уровне.

Целью настоящей работы явилась разработка метода прогнозирования эффективности лечения больных псориазом генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимаб на основании выявления и тестирования в биообразцах пациентов молекулярных маркеров, позволяющих оценить эффективность терапии больных данным препаратом.

Материалы, методы и дизайн исследования

Объектом обследования явились 22 больных псориазом (8 женщин, 14 мужчин) в возрасте от 19 до 57 лет, отобранные на основании разработанных критериев включения и исключения.

В исследование были включены пациенты с псориазом тяжелой или средней степени тяжести не моложе 18 лет; женщины — при отсутствии беременности и вне периода лактации. Пациенты исключались из исследования при указании на наличие в анамнезе реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, тяжелых инфекционных процессов (например, сепсиса, абсцесса, туберкулеза, сифилиса, гепатитов В и С, ВИЧ), соматических заболеваний в стадии декомпенсации, а также клинически значимых отклонений от нормы показателей лабораторных исследований (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови).

Оценка степени тяжести кожного процесса и клинической эффективности лечения инфликсимабом

проводилась на основании определения индекса распространенности и тяжести псориаза PASI [13]. При этом у 18 больных, включенных в исследование, был диагностирован псориаз тяжелой степени, у 4 больных — псориаз средней степени тяжести. 13 пациентам, у 10 из которых кожная патология сопровождалась поражением суставов, был установлен диагноз вульгарного псориаза. У 9 пациентов была диагностирована псориазическая эритродермия, сочетавшаяся у 5 пациентов с псориазическим артритом.

Период наблюдения за больными составил 14 недель (время проведения 4 инфузий препарата). Доза инфликсимаба рассчитывалась в зависимости от массы тела пациента из расчета 5 мг на кг. Инфликсимаб вводили согласно инструкции по медицинскому применению препарата внутривенно капельно в течение не менее 2 часов со скоростью не более 2 мл/мин. с использованием инфузионной системы со встроенным стерильным апиогенным фильтром. Во время всех инфузий препарата обязательно присутствовал врач.

Эффективность терапии инфликсимабом оценивали на основании динамики индекса PASI до и после лечения (Δ PASI) и вычисляли по следующей формуле:

$$\frac{[\text{PASI до лечения} - \text{PASI после лечения}]}{\text{PASI до лечения}} \times 100\%.$$

Клинически значимой считалась величина Δ PASI $\geq 75\%$, что соответствовало клиническому выздоровлению пациента или значительному улучшению кожного процесса. Лечение считалось малоэффективным при значении Δ PASI $< 75\%$.

Материалом для исследования служили биообразцы пациентов, представлявшие собой биоптаты пораженной кожи (псориазической бляшки), а также образцы сыворотки крови, полученные стандартным способом.

В биоптатах кожи проводилось:

- изучение молекулярной структуры генов TNF- α , TNF-R-I и TNF-R-II с анализом наличия и частоты нуклеотидных замен в промоторной области гена TNF- α и в гене TNF- α , в промоторной области и первом экзоне гена TNF-R-I, в положении 676 (6 экзон) гена TNF-R-II;
- изучение содержания цитокина TNF- α и его растворимых рецепторов — sTNF-R-I и sTNF-R-II;
- изучение протеомного состава биообразцов.

Дополнительно в сыворотке крови больных определяли содержание цитокина TNF- α , а также уровень интерлейкинов IL2, IL4, IL6, IL-8, IL-10.

Схема исследования биообразцов представлена на рисунке 1.

До начала исследования биологический материал помещали в низкотемпературный холодильник и хранили при температуре минус 70—80°C. Повторное замораживание и размораживание образцов не допускалось. Оттаивание образцов перед исследованием производилось в условиях комнатной температуры (при + 18—25°C).

Молекулярно-генетические исследования осуществлялись путем выделения ДНК из биообразцов с последующим определением нуклеотидной последовательности промотора и гена TNF- α , промоторной области и первого экзона гена TNF-R-I, основным на автоматическом секвенировании ДНК, а также с определением генотипа в позиции 676 6-го

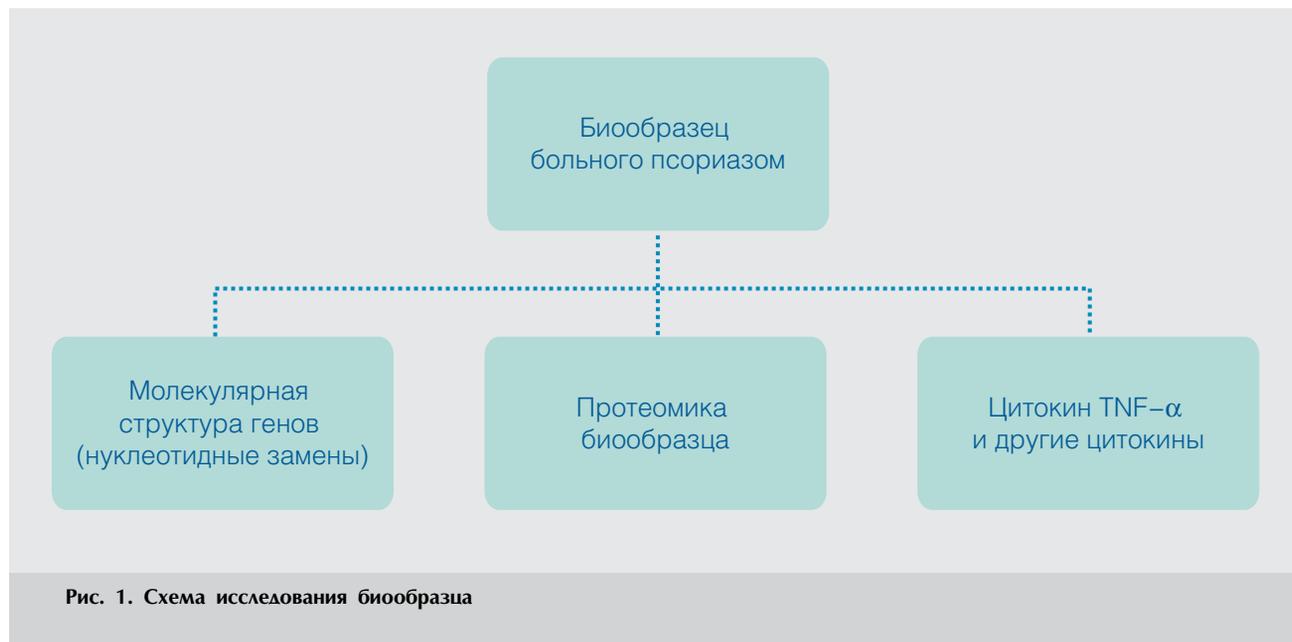


Рис. 1. Схема исследования биообразца

экзона гена TNF-R-II с использованием рестрикционного анализа.

Выделение геномной ДНК производилось с помощью коммерческого набора реагентов Diatom™ DNA Prep 100 фирмы «IsoGen» (Россия).

Референсные нуклеотидные последовательности исследуемых генов были найдены в базе данных NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov). Праймеры к исследуемым генам были подобраны с помощью компьютерной программы Oligo6, а условия амплификации генов были определены эмпирическим путем.

Секвенирование генов проводили на приборе 3130 Genetic Analyzer фирмы «Applied Biosystems» (США) с использованием наборов реагентов фирмы производителя (рис. 2).

Рестрикционный анализ проводили с применением ПЦП с последующей обработкой амплификатов рестриктазой NlaIII.

Для оценки протеомного состава биоптатов кожи больных псориазом была применена жидкостная хроматография с последующей тандемной масс-спектрометрией (технология LC-MS/MS).

Для определения цитокинов TNF- α , IL6, IL8, IL10 в сыворотке крови применялась технология xMAP, принцип которой основан на использовании полистирольных 5,6-нм микросфер, связанных с антителами к определяемым молекулам (например, к цитокинам). Каждый тип микросфер отличается по относительному содержанию двух красителей, что дает возможность определять до 100 аналитов в одной пробе одновременно. Метод обладает высокой аналитической чувствительностью и позволяет выявить достаточно низкие концентрации вещества (до 0,6 пг/мл) [14]. Исследование проводилось на приборе Bioplex-200 фирмы «BioRad» (США) по протоколам и с использованием реактивов фирмы производителя.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета программ «Statistica 6».

Для расчета корреляций между клиническими и лабораторными данными у больных псориазом рассчитывали непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена [15], предполагающий наличие трех возможных уровней связи между анализируемыми показателями: при значении коэффициента 0—0,33 — слабый уровень корреляции; при значении 0,33—0,66 — средний уровень; при значении свыше 0,66 — сильный уровень корреляции.

Для расчета корреляций между результатами лечения больных псориазом препаратом инфликсимаб и данными молекулярно-генетических и протеомных исследований рассчитывали гамма-коэффициент корреляции, который изменяется в пределах от -1 до +1 [16]; при этом положительные значения коэффициента характеризовали параметры, присутствие которых связано с ослабленным клиническим ответом на инфликсимаб и, напротив, отрицательные значения коэффициента характеризовали параметры, присутствие которых было связано с выраженным положительным ответом на инфликсимаб.

Результаты исследования

Характеристика больных и результатов лечения. Полный курс лечения инфликсимабом (4 инфузии) получили 18 больных. У 4 больных терапия инфликсимабом была прекращена в связи с развитием гнойно-воспалительных заболеваний (у 2 больных) и развитием инфузионной реакции во время третьей инфузии (у 2 больных).

На основании результатов проведенной терапии все больные были разделены на две группы в зависимости от величины Δ PASI. Первую группу (14 человек) составили пациенты с выраженным положительным эффектом от проведенного лечения, у которых величина Δ PASI была $\geq 75\%$. Вторую группу (8 человек) составили пациенты с ослабленным клиническим ответом или отсутствием эффекта от те-

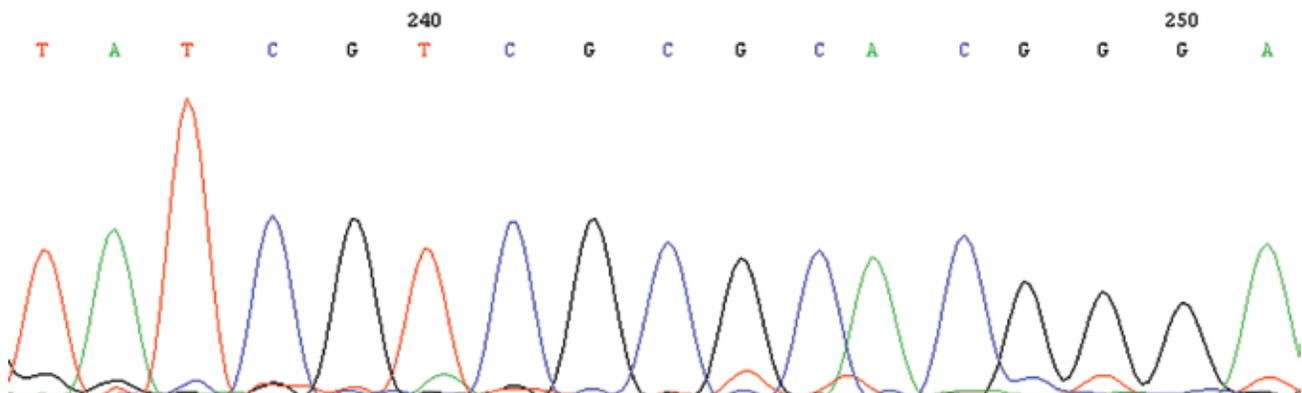


Рис. 2. Фрагмент сиквенса гена TNF- α у пациента А

рапии инфликсимабом, у которых величина ΔPASI составила менее 75%.

Результаты статистической обработки (табл. 1) показали, что сравниваемые группы больных были близки по количественным клиническим и анамнестическим признакам (средний возраст, время начала и длительность псориаза и псориатического артрита, тяжесть заболевания и распространенность поражения кожного покрова, величина индекса PASI до лечения, количество отекающих и болезненных суставов), по значениям клинико-лабораторных показателей (средние значения СОЭ и содержания С-реактивного белка — СРБ) и показателю индекса оценки состояния здоровья пациентом (ОСЗП). Статистически значимых различий между группами пациентов по описанным выше показателям установлено не было. Уровень корреляционной связи между клинико-анамнестическими и лабораторными показателями пациентов, с одной стороны, и клиническим ответом на инфликсимаб — с другой был незначительным и колебался в пределах от 0,04 до 0,24.

Таким образом, на основании анализа клинико-анамнестических и общепринятых лабораторных показателей было установлено отсутствие их прогностической роли в оценке эффективности и безопасности терапии генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимаб.

Результаты молекулярно-генетических исследований

В результате исследования молекулярной структуры выбранных для изучения генов у больных псориазом I и II групп был обнаружен ряд нуклеотидных замен, частота встречаемости которых приведена в табл. 2.

Сравнение частоты встречаемости нуклеотидных замен в изученных генах между пациентами I и II групп показало отсутствие достоверных от-

личий по абсолютному большинству показателей, что было подтверждено также результатами корреляционного анализа и указывало на отсутствие взаимосвязи между обнаруженными нуклеотидными заменами и характером терапевтического ответа больных псориазом на лечение инфликсимабом.

Достоверные отличия по частоте регистрации нуклеотидных замен между пациентами I и II групп были зарегистрированы лишь при изучении одного показателя, отражающего генотип в позиции 676 в 6 экзоне гена TNF-R-II. При этом частота встречаемости гомозиготного TT в позиции 676 генотипа в 6 экзоне гена TNF-R-II у больных с выраженным ответом на инфликсимаб была достоверно выше, чем у пациентов с недостаточным ответом на введение препарата (соответственно $71,4 \pm 11,3\%$ против $25,0 \pm 13,7\%$; $p < 0,05$). Напротив, частота встречаемости гомозиготного GG генотипа в позиции 676 генотипа в 6 экзоне гена TNF-R-II была достоверно выше у больных с отсутствием или ослабленным ответом на инфликсимаб в сравнении с больными с выраженным положительным ответом на данный препарат (соответственно $75,0 \pm 13,7\%$ против $21,4 \pm 10,3\%$; $p < 0,01$).

Полученные данные были подтверждены результатами корреляционного анализа: гомозиготный TT генотип в позиции 676 генотипа в 6 экзоне гена TNF-R-II ассоциировался с высокой интенсивностью ответа больного на лечение препаратом инфликсимаб (коэффициент корреляции 0,45), а гомозиготный GG генотип — с ослабленным ответом на лечение препаратом инфликсимаб (коэффициент корреляции 0,55).

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что генотип в положении 676 в шестом экзоне гена TNF-R-II может быть ответственным за различный клинический ответ на инфликсимаб у пациентов с псориазом.

Таблица 1

Анамнестические и клинические показатели у больных псориазом в зависимости от исхода терапии ($M \pm m$)

Показатели	Возраст	Возраст начала заболевания	Длительность заболевания (в годах)	Возраст начала артрита	Длительность артрита	Индекс PASI до лечения	Кол-во отекающих суставов	Кол-во болезненных суставов	ОСЗП	СРБ	СОЭ мм/ч
ΔPASI ≥ 75%	41,9 ± 2,3	22,7 ± 2,2	20,1 ± 1,6	29,8 ± 4,1	8,0 ± 1,5	35,2 ± 4,1	9,1 ± 2,5	18,1 ± 4,8	8,9 ± 0,3	17,8 ± 4,4	24,6 ± 4,1
ΔPASI < 75%	38,8 ± 4,4	18,6 ± 2,8	20,1 ± 3,9	23,4 ± 6,4	6,6 ± 2,9	22,5 ± 5,6	15,3 ± 5,7	19,3 ± 8,4	8,6 ± 0,7	38,4 ± 28,4	36,4 ± 8,6
Достоверность различий между группами (p)	0,68	0,36	0,70	0,41	0,37	0,11	0,38	0,63	0,88	0,56	0,29

Таблица 2

Частота нуклеотидных замен в промоторе гена *TNF-α* и в гене *TNF-α*, в промоторной области и первом экзоне гена *TNF-R-I*, в позиции 676 (экзон 6) гена *TNF-R-II* у больных псориазом в зависимости от эффективности терапии (%)

Группы больных	TNF-α промотор	TNF-α ген	TNF-R-I промотор	TNF-R-I экзон 1	TNF-R-II экзон 6 (rs 1061622)
I группа ΔPASI > 75%	238GA — 14,3 376GA — 7,1 572AA — 100 857AA — 7,1 859TT — 21,4 861CC — 21,4	409GA — 7,7 478GA — 30,8 478 AA — 15,4 840GA — 7,7 1164TT — 7,7 1213CT — 7,7 1293GG — 7,7 1372delA — 7,7 1741TT — 7,7 2729GG — 23,1 Замены не обнаружены — 30,8	609TT — 7,7 609GG — 92,3	317AA — 30,76 317AG — 61,54 317GG — 7,7	* 676GG — 21,4 676GT — 7,1 * 676TT — 71,4
II группа ΔPASI < 75%	238GA — 12,5 308GA — 12,5 572AA — 87,5 859TT — 25 861CC — 12,5 Замены не обнаружены — 12,5	409GA — 12,5 478GA — 12,5 1293AG — 12,5 1371GG — 12,5 2729GG — 12,5 Замены не обнаружены — 50%	609TT — 12,5 609GG — 87,5	317AA — 12,5 317AG — 75 317GG — 12,5	* 676GG — 75 * 676TT — 25

Примечание. Цифрами обозначена позиция, в которой произошла замена, относительно сайта начала транскрипции; буквами — замены нуклеотидов; * различия между группами I и II достоверны.

Результаты изучения уровня цитокинов

При определении уровня цитокинов в биоптатах кожи методом ИФА были получены неинформативные данные, которые выражались в низком уровне или отсутствии определяемых количеств цитокинов, а также в отсутствии достоверных различий между I и II группами пациентов. В связи с данным обстоятельством при выполнении научно-исследовательской работы было дополнительно проведено изучение содержания провоспалительных и воспалительных цитокинов в сыворотке крови больных псориазом с использованием высокочувствительной технологии xMAP.

При этом у больных I группы с выраженным эффектом от проводимой терапии уровень цитокинов составил: TNF-α — 4,9 + 0,9 пг/мл, IL-6 — 64,9 ± 12,2 пг/мл, IL8 — 29,8 + 4,0 пг/мл, IL10 — 2,9 + 0,3 пг/мл. У больных II группы с недостаточным ответом на инфликсимаб уровень цитокинов составил соответственно: TNF-α — 4,7 + 3,4 пг/мл, IL-6 — 27,3 ± 7,1 пг/мл, IL8 — 13,6 + 7,6 пг/мл, IL10 — 0,7 + 0,3 пг/мл. Между группами I и II были установлены достоверные различия в уровне цитокинов IL6 ($p < 0,05$) и IL10 ($p < 0,001$). Однако при расчете корреляционных связей между уровнем цитокинов в сыворотке крови больных псориазом и эффектом от проведенной терапии было установлено, что концентрация только лишь одного цитокина — IL10 существенно (коэффициент корреляции 0,67) и положительно коррелирует с изменением PASI, т. е. чем выше у больного уровень IL10 до лечения, тем больше шансов на хороший

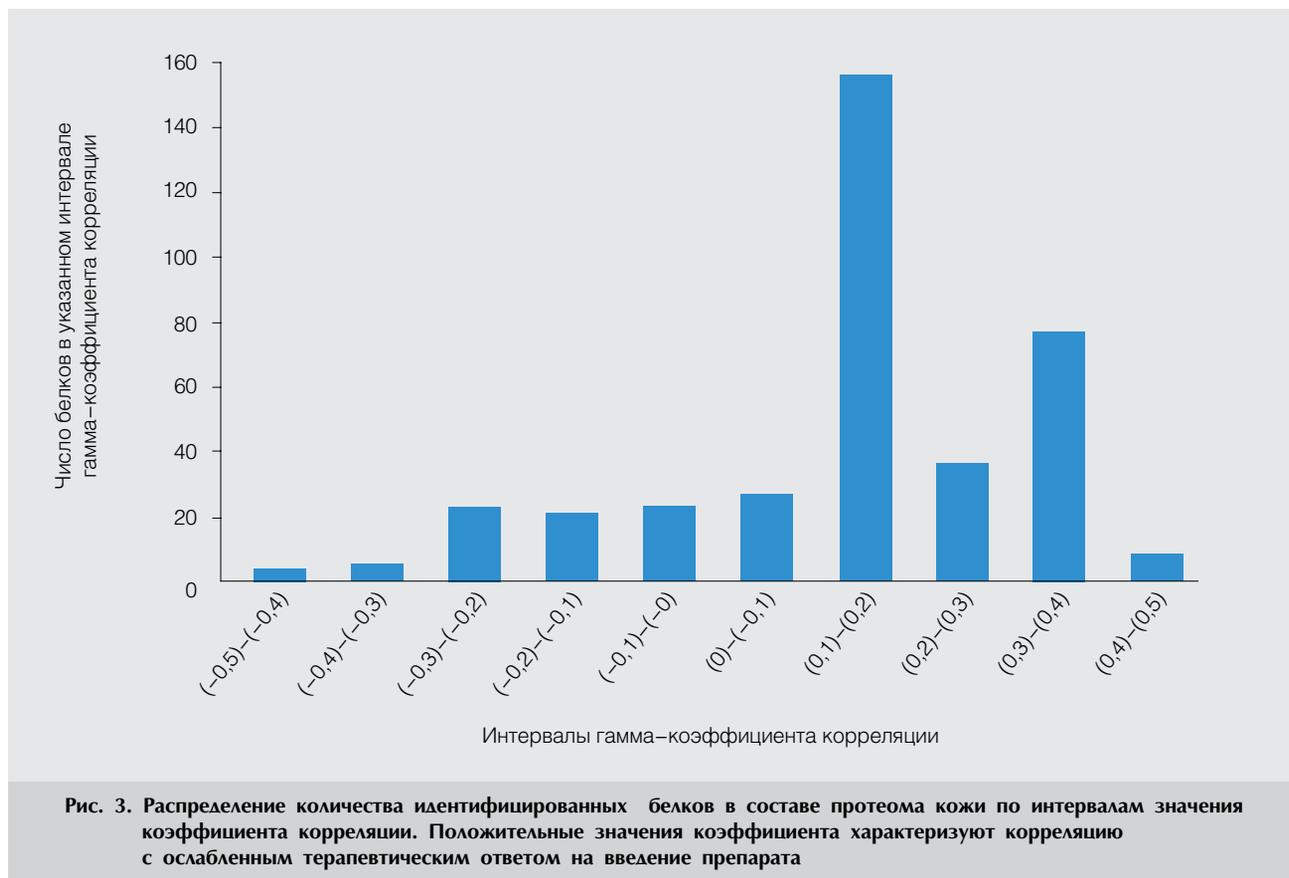
результат лечения. Данные по IL6 оказались недостоверными ($p < 0,1$), что, возможно, было обусловлено относительно небольшой выборкой пациентов.

Результаты протеомных исследований

Для установления существования возможной взаимосвязи между протеомным составом биоптатов кожи и эффективностью терапии больных псориазом препаратом инфликсимаб был проведен корреляционный анализ между наличием (или отсутствием) в биоптатах кожи 369 идентифицированных белков и результатами терапии пациентов.

Высокой степенью корреляции с терапевтическим ответом на лечение больных псориазом инфликсимабом не характеризовался ни один белок. Присутствие в биоптатах кожи девяти белков было связано средней силой корреляции с ответом на лекарственное средство с достижением значения гамма-коэффициента 0,47. Распределение количества идентифицированных белков в составе протеома кожи в зависимости от интервала значений коэффициента корреляции показано на рис. 3.

Как следует из диаграммы, распределение характеризовалось некоторой скошенностью. Это было связано с тем, что число пациентов с выраженным терапевтическим ответом на препарат (значение 0) несколько превышало число пациентов с отсутствием или недостаточным ответом (1). Крайние разряды диаграммы соответствовали девяти белковым продуктам, перспективным в плане дальнейшего



изучения возможной корреляции с ответом на терапию инфликсимабом.

Перечень белков, характеризующихся средней теснотой корреляционной связи с ответом на терапию инфликсимабом, представлен в табл. 3.

Как следует из приведенных в таблице данных, наличие в протеоме кожи 2 белков (S100-A8

и глутатион-S-трансферазы Р) с большей вероятностью было связано с выраженным терапевтическим ответом на введение инфликсимаба. Остальные семь белков (кератин II типа цитоскелетный 5, кератин II типа цитоскелетный 80, гистон H1.3, аполипопротеин А-I, пероксиредоксин-2, АТФ-зависимая ДНК-хеликаза 2, субъединица 1, неоха-

Таблица 3

Перечень белков протеома кожи, характеризующихся средней степенью корреляции с ответом на терапию инфликсимабом

№	Инвентарный номер белка UniProt	Название белка	Гамма-коэффициент корреляции
1	P05109	Белок S100-A8	-0,47
2	P09211	Глутатион S-трансфераза Р	-0,47
3	P13647	Кератин II типа цитоскелетный 5	0,47
4	Q6KB66	Кератин II типа цитоскелетный 80	0,47
5	P16402	Гистон H1.3	0,47
6	P02647	Аполипопротеин А-I	0,47
7	P32119	Пероксиредоксин-2	0,47
8	P12956	АТФ-зависимая ДНК-хеликаза 2, субъединица 1	0,47
9	Q2NKJ3	Неохарактеризованный белок C17orf68	0,47

рактеризованный белок C17orf68) были в большей степени ассоциированы с негативным прогнозом в отношении результата лечения больных псориазом инфликсимабом.

Обсуждение результатов

Как показали результаты изучения научной литературы, ген TNF- α , кодирующий цитокин TNF- α , может выступать в роли гена-кандидата, ответственного за предрасположенность к развитию псориаза и за восприимчивость к лечению генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимаб. В промоторной области гена TNF- α и в самом гене идентифицированы SNPs (однонуклеотидные полиморфизмы). Отмечено, что определенные аллельные варианты гена TNF- α ассоциированы с увеличением или уменьшением продукции данного цитокина при псориазе [17, 18, 19]. Однако результаты опубликованных исследований относительно существования взаимосвязи между наличием нуклеотидного полиморфизма гена TNF- α и терапевтическим ответом больных на биологические модификаторы иммунного ответа противоречивы.

Mascheretti с соавторами обнаружили, что нуклеотидные полиморфизмы промоторной области гена TNF- α в позициях -1031, -857, -376, -308 и -238 не ассоциированы с ответом на лечение больных псориазом инфликсимабом [20]. Fabris с соавторами [21] исследовали влияние наличия нуклеотидных полиморфизмов в позициях -238 и +489 в гене TNF- α на эффективность лечения блокаторами TNF- α пациентов с ревматоидным артритом. Было продемонстрировано, что генотип -238AG отсутствует у пациентов, не отвечающих на терапию, но представлен у пациентов со средней выраженностью ответа.

Помимо изучения гена TNF- α , важным является изучение генов, кодирующих рецепторы TNF- α . При изучении современной литературы было установлено, что нуклеотидный полиморфизм в позиции 676 шестого экзона гена TNF-R-II (мутантный аллель 196Arg в белке) и полиморфизм в позиции 317 первого экзона гена TNF-R-I ассоциированы с отсутствием ответа на лечение инфликсимабом и соответственно с низкой эффективностью терапии у пациентов с болезнью Крона. Выраженный позитивный терапевтический ответ на инфликсимаб больных ревматоидным артритом наблюдался при комбинации аллеля 676TT гена TNF-R-II и аллеля -857CC гена TNF- α [20, 22, 23]. На этом основании было высказано предположение, что генотипы рецепторов TNF- α могут быть ответственны за различный клинический ответ на инфликсимаб у пациентов с болезнью Крона и ревматоидным артритом, в патогенезе которых, так же как и при псориазе, ведущую роль играет TNF- α .

Полученные исследователями данные послужили основанием для выбора гена TNF- α и генов TNF-R-I и TNF-R-II в качестве объектов для изучения

и обоснования возможности прогнозирования терапевтического ответа на инфликсимаб у больных псориазом.

При исследовании молекулярного состава выбранных генов были обнаружены нуклеотидные замены, однако сопоставление частоты встречаемости нуклеотидных замен между группами пациентов с выраженным ответом на инфликсимаб и отсутствием либо ослабленным ответом на данный препарат показало отсутствие достоверных различий для большинства показателей. Вместе с тем было установлено, что частота встречаемости гомозиготного TT генотипа в 676 положении гена TNF-R-II у больных с выраженным ответом на инфликсимаб была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с недостаточно выраженным ответом на препарат или отсутствием ответа. Напротив, частота встречаемости гомозиготного GG генотипа в 676 положении гена TNF-R-II была достоверно выше ($p < 0,01$) у больных с отсутствием ответа или ослабленным ответом на инфликсимаб в сравнении с больными с выраженным ответом на данный препарат. Полученные данные были подтверждены результатами корреляционного анализа: гомозиготный TT генотип в 676 положении гена TNF-R-II ассоциировался с высокой интенсивностью ответа больного на лечение препаратом инфликсимаб, а гомозиготный GG генотип в 676 положении гена TNF-R-II — с ослабленным ответом на лечение препаратом инфликсимаб. Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что генотип в положении 676 в шестом экзоне гена TNF-R-II может быть ответственным за различный клинический ответ на инфликсимаб у пациентов с псориазом.

Результаты проведенного исследования явились основой для разработки заявки на патент по способу прогнозирования эффективности лечения больных псориазом инфликсимабом, а также для составления проекта технического задания на выполнение опытно-конструкторских работ по изготовлению набора реагентов для определения данного генотипа у больных псориазом.

Повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 наблюдается при многих патологических состояниях, в том числе при аутоиммунных заболеваниях [24], и может служить прогностическим признаком при определении характера течения заболевания и прогноза результатов терапии. Известно также активное участие IL10 в реализации механизмов иммунного ответа, в том числе в регуляции образования других цитокинов, а именно в подавлении секреции провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 [25]. Varan W. с соавторами полагают, что относительно низкий уровень IL10 способствует развитию патологического процесса при псориазе [26]. Все перечисленные цитокины могут являться маркерами псориаза [27].

В результате изучения уровня выбранных для исследования цитокинов в биоптатах кожи и в сыво-

ротке крови больных псориазом было установлено, что единственным значимым критерием, позволяющим прогнозировать эффективность терапии больных псориазом препаратом инфликсимаб, является определяемый до лечения в сыворотке крови уровень IL10, высокие значения которого (> 2,7 пг/мл) позволяют прогнозировать высокую эффективность лечения больных псориазом препаратом инфликсимаб, а низкие значения (< 1,0 пг/мл) позволяют прогнозировать низкую эффективность лечения данным препаратом. Данный результат был получен при использовании современной технологии xMAP, обладающей высокой аналитической чувствительностью. Результаты, полученные при изучении уровня других цитокинов, не позволили выявить различий между группами пациентов с выраженным эффектом от проводимой терапии инфликсимабом и пациентов с отсутствием эффекта либо недостаточно выраженным ответом на инфликсимаб. Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что начальный (до проведения лечения) уровень в сыворотке крови IL10 ассоциируется с различным клиническим ответом на инфликсимаб у пациентов с псориазом. Полученные данные явились основанием для включения данного показателя в заявку на патент по способу прогнозирования эффективности лечения больных псориазом препаратом инфликсимаб.

Задача, поставленная в настоящем проекте, состояла в поиске биомаркеров отсутствия ответа на генно-инженерный биологический препарат инфликсимаб. Механизм действия инфликсимаба основан на его способности избирательно связываться как трансмембранную, так и растворимую формы TNF- α . В связи с тем, что данный механизм затрагивает белковые взаимодействия, одним из адекватных подходов для решения указанной проблемы являлось применение протеомных методов, так как при сравнении состава протеома кожи пациентов, отвечающих на инфликсимаб, и резистентных к нему, потенциально могли быть определены белковые биомаркеры, характеризующие наличие и механизмы указанной устойчивости [28].

В результате проведенных исследований в биоптатах кожи больных псориазом было идентифицировано 369 белков. Однако при проведении корреляционного анализа было установлено, что высокой степенью корреляции с терапевтическим ответом больных на инфликсимаб не характеризовался ни один белок. Девять из числа идентифицированных белков были связаны средней силой корреляции с ответом на лекарственное средство с достижением значения гамма-коэффициента 0,47. При этом наличие в протеоме кожи двух белков (белка S100-A8 и глутатион-S-трансферазы P) было с большей вероятностью связано с улучшенным ответом на введение инфликсимаба. Остальные 7 белков (кератин II типа цитоскелетный 5; кератин II типа цитоскелет-

ный 80; гистон H1.3; аполипопротеин A-I; перокси-редоксин-2; АТФ-зависимая ДНК-хеликаза 2, субъединица 1; неохарактеризованный белок C17orf68) были связаны с негативным прогнозом результатов лечения инфликсимабом.

Белок S100-A8, член семейства S100, содержит 2 кальций-связывающих мотива, участвует в процессах пролиферации/дифференциации кератиноцитов и в в запуске продукции провоспалительных агентов, взаимодействуя с геном RAGE [29, 30]. Белки семейства S100A, по последним данным, играют роль в патогенезе псориаза [31]. Белок глутатион-S-трансфераза является белком «домашнего хозяйства» клетки. Представители данного семейства экспрессируются во всех клетках организма, однако глутатион-S-трансфераза P является специфичной для кожи и, конкретно, для кератиноцитов при псориазе [32]. Полученные данные указывают на взаимосвязь между выявлением белков S100-A8 и глутатион-S-трансферазы P и положительным эффектом от терапии инфликсимабом, хотя с этим фактом на данный момент не может быть связано конкретной теории.

В список белков, которые могут рассматриваться в качестве предикторов ослабленного ответа на инфликсимаб, входят два варианта кератина. Кератины (белки промежуточных филаментов) различных типов играют в коже известную роль. Вопрос распределения кератинов в той или иной форме патологии кожи остается малоизученным и пока с трудом подлежит исследованию протеомными методами из-за высокой степени идентичности их аминокислотной последовательности.

Ядерные белки — гистон H1.3, обеспечивающий упаковку хроматина, и ДНК-хеликаза-2 (субъединица ядерного белка, регулирующего структуру ДНК при делении и других процессах) могут быть вовлечены в пути регуляции патогенеза псориаза, обходящие путь TNF- α .

Остается неясной корреляция между идентификацией белков перокси-редоксина-2, аполипопротеина A-I и неохарактеризованного белка C17orf68 (функции неизвестны) и недостаточным эффектом или отсутствием эффекта на терапию инфликсимабом.

В настоящее время природа взаимосвязи экспрессии выявленных белков с клиническим эффектом от терапии больных псориазом генно-инженерным препаратом инфликсимаб остается неясной и подлежит дальнейшему изучению. Поэтому данные, полученные в настоящем исследовании, следует признать пилотными результатами, которые создают предпосылки для направленного поиска белков-предикторов отсутствия ответа на лечение псориаза инфликсимабом и другими биологическими модификаторами иммунного ответа. Анализ количественного содержания приведенных белков может привести к их валидации в качестве используемых в клинике биомаркеров.

Литература

1. Гинтер Е.А. Эволюция представлений о генетической природе мультифакториальных заболеваний. // Медицинская генетика. 2003. Т. 2. № 4. С. 146—156.
2. Campalani E., Barker J. The clinical genetics of psoriasis. // *Current Genomics*. 2005. V. 6. P. 51—60.
3. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. — М: Медицина, 1999. С. 116—118.
4. Mease P. TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Jul. N. 63(7). P. 755—8.
5. Zhang M., Tracey K.J. Tumor necrosis factor. In: Thompson A.W. // *In: The cytokine handbook*, 3rd ed. New York. Academic press. 1998. 515—548.
6. Cordiali-Fei P., Trento E., 'Agosto G.D. et al. Effective therapy with anti-TNF-alpha in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in sera and skin lesions. // *Ann N Y Sci.* 2007. Sep. Vol. 1110. P. 578—589.
7. Saraceno R., Schipani C., Mazzota A. et al. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis. // *Pharmacol Res.* 2008. Apr. Vol. 57, № 4. P. 290—295.
8. Cordoro K.M., Feldman S.R. TNF- α Inhibitors in Dermatology. // *Skin Therapy Lett.* 2007. Sep. № 12(7). P. 4—6.
9. Nash P.T., Florin T.H.J. Tumour necrosis factor inhibitors. // *MJA.* 2005. № 183(4). P. 205—208.
10. Nikas S.N., Voulgari P.V., Takalou I.P. et al. Healing of psoriatic skin lesions, and improvement of psoriatic arthritis resistant to immunosuppressive drugs, after infliximab treatment. // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Nov. № 64(11). P. 1665—7.
11. Kalow W, Tang B.K., Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. // *Pharmacogenetics.* 1998. № 8. P. 283—289.
12. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. // *NEJM.* 2003. Feb. № 6. P. 538—549.
13. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. // *Dermatologica.* 1978. № 157. P. 238—44.
14. Bio-Rad Laboratories. Bio-Plex Human Cytokine, Chemokine, and Growth Factor Assays. Bulletin 5828.
15. J. C. Caruso, N. Cliff, Empirical Size, Coverage, and Power of Confidence Intervals for Spearman's Rho//, *Ed. and Psy. Meas.* 57 (1997) pp. P. 637—654.
16. Goodman L.A., Kruskal W.H. Measures of association for cross-classifications. // *Journal of the American Statistical Association* 49. 1954. P. 732—764.
17. Reich K., Mössner R., König I.R. et al. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. // *J Invest Dermatol.* 2002. Jan. Vol. 118, № 1. P. 155—163.
18. Nedoszytko B., Szczerkowska-Dobosz A., Zablotna M. et al. Association of promoter region polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern polish population. // *Br J Dermatol.* 2007. Jul. Vol. 157, № 1. P. 165—167.
19. Kaluza W., Reuss E., Grossmann S. et al. Different transcriptional activity and in vitro TNF-alpha production in psoriasis patients carrying the TNF-alpha 238A promoter polymorphism. // *J Invest Dermatol.* 2000. Jun. Vol. 114, № 6. P. 1180—1183.
20. Mascheretti S., Hampe J., Kühbacher T. et al. Pharmacogenetic investigation of the TNF/TNF-receptor system in patients with chronic active Crohn's disease treated with infliximab. // *Pharmacogenomics J.* 2002. Vol. 2, № 2. P. 127—136.
21. Fabris M., Di Poi E., Sacco S. et al. TNF-alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-alpha agents: preliminary results. // *Reumatismo.* 2002. Vol. 54, № 1. P. 19—26.
22. Shetty A., Forbes A. Pharmacogenomics of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with Crohn's disease. // *Am J Pharmacogenomics.* 2002. Vol. 2, № 4. P. 215—221.
23. Matsukura H., Ikeda S., Yoshimura N. et al. Genetic polymorphisms of TNF receptor superfamily 1A and 1B (TNFRSF1A and TNFRSF1B) affect responses to infliximab in Crohn's disease patients in Japan. // *Aliment Pharmacol Ther.* 2008. May. № 27(9). P. 765—770.
24. Heidenreich R., Röcken M., Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. // *Int J Exp Pathol.* 2009. Vol. 90, № 3. P. 232—48.
25. Asadullah K., Sterry W., Stephanek K. et al. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. // *J Clin Invest.* 1998. Vol. 101, № 4. P. 783—794.
26. Baran W., Szepletowski J.C., Mazur G. et al. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. // *Acta Derm Venereol.* 2008. Vol. 88, № 2. P. 113—116.
27. Rashmi R., Rao K.S.J., Basavaraj K.H. A comprehensive review of biomarkers in psoriasis. // *Clinical and Experimental Dermatology.* 2009. № 34. P. 658—663.
28. Goldstein A.M. Changing paradigms in dermatology: proteomics: a new approach to skin disease. // *Clin Dermatol.* 2003. Vol. 21, № 5. P. 370—374.
29. Semprini S., Capon F., Tacconelli A. Evidence for differential S100 gene over-expression in psoriatic patients from genetically heterogeneous pedigrees. // *Hum. Genetics.* 2002. V. 111. P. 310—313.
30. Broome A.M., Ryan D., Eckert R.L. S100 protein subcellular localization during epidermal differentiation and psoriasis. // *J Histochem Cytochem.* 2003. 51. P. 675—685.
31. Zibert J.R., Skov L., Thyssen J.P. et al. (2009) // *J. Invest. Dermatol.* (epub ahead of print).
32. Aceto A., Caccuri A.M., Sacchetta P. et al. Dissociation and unfolding of Pi-class glutathione transferase. Evidence for a monomeric inactive intermediate. // *Biochem J.* 1992. July. 1. 285(Pt 1). P. 241—245.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ И ФЕНОТИПА N-АЦЕТИЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ш.И. ИБРАГИМОВ, Г.Т. МАНСУРОВА, У.А. МАМАТКУЛОВ, М.Р. МАХСУДОВ

Studying of relationship of Histocompatibility antigens and N-acetylation phenotype in patients of Uzbek populations with psoriasis

SH.I. IBRAGIMOV, G.T. MANSUROVA, U.A. MAMATKULOV, M.R. MAKHSUDOV

Об авторах:

Ш.И. Ибрагимов, Г.Т. Мансурова, У.А. Маматкулов, М.Р. Махсудов — Научно-исследовательский институт дерматологии и венерологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент

Изучено распределение антигенов гистосовместимости и фенотипа N-ацетиления у больных псориазом узбекской популяции и выявлено, что HLA-антигены A11, A28, B5, B13 и Cw3 являются антигенами предрасположенности к данному заболеванию и среди них преобладают лица с медленным фенотипом N-ацетиления. У больных псориазом узбекской популяции выявлена взаимосвязь с наиболее часто ассоциированными антигенами гистосовместимости и фенотипом N-ацетиления, что выразилось преобладанием больных с медленным фенотипом при данном дерматозе.
Ключевые слова: псориаз, антигены гистосовместимости, фенотип N-ацетиления.

There studied the distribution of Histocompatibility antigens and N-acetylation phenotype in patients of Uzbek populations with psoriasis and it has been revealed, that HLA antigens A11, A28, B5, B13 and Cw3 are antigens of predisposition to presented disease and the individuals with slow N-acetylation phenotype prevail among them. The relationship of more frequent associated Histocompatibility antigens and N-acetylation phenotype marked by the prevalence of patients with a slow phenotype in the dermatosis has been revealed in patients of Uzbek populations with psoriasis.
Keywords: psoriasis, antigens Histocompatibility, phenotype N-acetylation.

По современным представлениям, псориаз рассматривается как хронический, тяжелый, мультифакториальный дерматоз, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермиса, популезно-бляшечными высыпаниями, стадийным течением и нередко патологическими изменениями в различных органах и системах.

Существует мнение о том, что возникновение псориаза обусловлено генетической предрасположенностью к данному дерматозу и нарушением защитных механизмов в коже [4, 6, 7].

Изучение HLA-системы при псориазе, также как и при других мультифакториальных заболеваниях, имеет большое теоретическое и практическое значение.

Выяснение роли отдельных компонентов HLA или их продуктов в развитии той или иной патологии позволяет установить участие системы HLA в иммунном ответе и поддержании гомеостаза [8—12].

Исследование ацетилярного статуса в клинической практике имеет большое значение как для определения предрасположенности организма

к различным заболеваниям, так и для прогнозирования токсических действий применяемых лекарственных препаратов [1, 2, 5].

Процессы ацетиления занимают центральное место в промежуточном обмене веществ. Они определяют окислительное декарбоксилирование пирувата, биосинтез жиров и окисление жирных кислот. В настоящее время ацетиление рассматривается как генетически детерминированная способность организма метаболизировать соединения, содержащие в своей молекуле аминогруппы [3].

Принадлежность индивидуума к той или иной группе ацетиляторов может являться одним из факторов, обуславливающих различную устойчивость к заболеваниям. В клинической практике фенотип ацетиления используется в качестве маркера предрасположенности к определенным заболеваниям [3, 5].

Однако несмотря на многочисленные научные исследования, проводимые в нашей стране, а также за рубежом, псориаз остается заболеванием с неясной этиологией и патогенезом.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей взаимосвязи антигенов гистосовместимости и фенотипа N-ацетиления у больных псориазом узбекской популяции.

Материал и методы

Под наблюдением находились 55 больных (35 мужчин и 20 женщин) с различными клиническими формами псориаза, возраст больных колебался от 18 до 58 лет. У большинства больных установлена прогрессирующая стадия заболевания. Контрольную группу составили 120 практически здоровых лиц.

Типирование HLA-антигенов в лимфоцитах периферической крови проводили стандартным двухступенчатым микролимфоцитотоксическим тестом (Terasaki P.J, 1964) с использованием панели HLA-антисывороток Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови.

Фенотип N-ацетилирования определяли в сыворотке крови с помощью модифицированного метода Л.Н. Буловской и соавт. (1990) с использованием тестового препарата сульфадимезина. Измеряли уровень свободного и общего сульфадимезина методом спектрометрии при длине волны 400 нм. Уровень ацетилированного сульфадимезина определяли по формуле: АЦС = ОБС-СВС, где АЦС — ацетилированный сульфадимезин; ОБС — общий сульфадимезин; СВС — свободный сульфадимезин. Фенотип N-ацетилирования определялся по скорости N-ацетилирования сульфадимезина и рассчитывался как отношение АЦС к ОБС в %. Быстрыми N-ацетилаторами считали лиц, у которых за 6 ч. было ацетилировано свыше 50% количества введенного сульфадимезина. Остальные обследованные рассматривались как медленные N-ацетилаторы.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования антигенов гистосовместимости показали, что у больных псориазом узбек-

ской популяции отмечается положительная ассоциация с такими антигенами локуса А, как HLA-A11 (RR = 2,3) — у 24 (43,6%) больных и HLA-A28 (RR = 2,2) — у 19 (34,5%) пациентов. У больных данной группы с повышенной частотой, увеличивая риск возможности заболевания, встречаются антигены локуса В с таким фенотипом, как HLA-B5 (RR = 2,1) — у 19 (34,5%) больных и HLA-B13 (RR = 3,1) — у 21 (38,2%) больного; локуса С: HLA-Cw3 (RR = 2,7) — у 20 (36,4%) больных (табл. 1).

На основании полученных данных можно предположить, что HLA-антигены A11, A28, B5, B13 и Cw3 являются маркерами предрасположенности к псориазу, хотя наличие этих антигенов в фенотипе людей указывает на возможное, но совсем необязательное развитие у них данного заболевания.

Результаты исследования фенотипа N-ацетилирования у лиц узбекской популяции показали, что среди больных псориазом у 34 (61,8%) пациентов был выявлен медленный фенотип, у 21 (38,2%) — быстрый фенотип N-ацетилирования. В контрольной группе — соответственно у 51 (42,5%) и у 69 (57,5%) больных (табл. 2).

Статистический анализ показал, что соотношение быстрых и медленных N-ацетилаторов в группе больных псориазом и в группе контроля достоверно различалось ($p < 0,05$). Таким образом, среди больных псориазом узбекской популяции преобладают лица с медленным фенотипом N-ацетилирования.

При анализе взаимосвязи наиболее часто ассоциированных антигенов гистосовместимости и фенотипа N-ацетилирования установлено, что среди больных, у которых обнаружен антиген локуса А — HLA-A11, с медленным фенотипом оказалось 17 (70,8%) человек, с быстрым фенотипом — 7 (29,2%) человек. При наличии антигена HLA-A28

Таблица 1

Распределение HLA-антигенов у больных псориазом узбекской популяции

Антиген	Здоровые лица (n = 120)		Больные псориазом (n = 55)		Относительный риск
	абс.	%	абс.	%	
HLA-A11	22	18,3	24	43,6	2,3
HLA-A28	5	4,2	19	34,5	2,2
HLA-B5	27	22,5	19	34,5	2,1
HLA-B13	19	15,8	21	38,2	3,1
HLA-Cw3	11	9,2	20	36,4	2,7

Таблица 2

Распределение больных псориазом узбекской популяции в зависимости от фенотипа N-ацетилирования

Фенотип N-ацетилирования	Здоровые (n = 120)		Больные псориазом (n = 55)	
	абс.	%	абс.	%
Медленный	51	42,5	34	61,8
Быстрый	69	57,5	21	38,2

Таблица 3

Взаимосвязь наиболее часто ассоциированных антигенов гистосовместимости и фенотипа N-ацетилирования у больных псориазом узбекской популяции

Антиген	Фенотип N-ацетилирования			
	медленный		быстрый	
	абс.	%	абс.	%
HLA-A11 (n = 24)	17	70,8	7	29,2
HLA-A28 (n = 19)	13	68,4	6	31,6
HLA-B5 (n = 19)	11	57,9	8	42,1
HLA-B13 (n = 21)	13	61,9	8	38,1
HLA-Cw3 (n = 20)	12	60,0	8	40,0

больных с медленным фенотипом было 13 (68,4%) и быстрым фенотипом — 6 (31,6%) (табл. 3).

При наличии антигенов HLA-B5 и HLA-B13 также наблюдалось превалирование больных с медленным фенотипом — 11 (57,9%) и 13 (61,9%) соответственно, над пациентами с быстрым фенотипом N-ацетилирования — 8 (42,1%) и 8 (38,1%) соответственно.

Аналогичная картина выявлена при изучении взаимосвязи антигенов гистосовместимости локуса C и фенотипа N-ацетилирования. Среди больных, у которых обнаружен антиген HLA-Cw3, лица с медленным фенотипом N-ацетилирования составили 12 (60,0%), с быстрым фенотипом — 8 (40,0%).

Таким образом, у больных псориазом узбекской популяции выявлена взаимосвязь наиболее часто ассоциированных антигенов гистосовместимости и фенотипа N-ацетилирования.

Показатели распределения антигенов гистосовместимости и фенотипа N-ацетилирования необходимо учитывать при разработке схем лечения псориаза.

Литература

1. Арифов С.С. Роль индивидуальных особенностей организма в клиническом течении, патогенезе витилиго и разработка комплексного метода лечения. Дисс. ...д-ра мед. наук. Ташкент, 1994.

2. Киселева Т.А. Метаболические ферментные системы у больных сахарным диабетом 2-го типа и их фармакологическая коррекция ксимедоном. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Казань, 2007.

3. Парк Д.В. Биохимия чужеродных соединений. М., 1982.

4. Рахматов А.Б. Причины клинического полиморфизма и факторы риска псориаза. Дисс. ...д-ра мед. наук. Ташкент, 1990.

5. Соблирова Ж.Х., Харина Е.А. Быстрый тип ацетилирования — возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы//Нефрология и диализ.1999. Т. 1, № 1. С. 11—15.

6. Шегай М.М., Кешилева З.Б., Акышбаева Г.А. Роль некоторых цитокинов в развитии псориаза// Вестн. дерматол. и венерол., 1998. Т. 5. С. 7—13.

7. Capon F., Trembath R.C., Barker J.N. An update on the genetics of psoriasis//Dermatol. Clin. 2004. Vol. 22, № 4: P. 339—347.

8. Lan C.C., Tsai W.C., Wu C.S. et all. Psoriatic patients with arthropathy show significant expression of free HLA class I heavy chains on circulating monocytes: a potential role in the pathogenesis of psoriatic arthropathy// Brit. J. Dermatol. 2004. Vol. 151, № 1. P. 24—31.

9. Lascorz J., Burkhardt H., Huffmeier U. et all. Lack of genetic association of the three more common polymorphisms of CARD15 with psoriatic arthritis and psoriasis in a German cohort// Ann. Rheumatol. Diseases. 2005. Vol. 64; № 6. P. 951—954.

10. Luszczek W., Manczak M., Cislo M. et all. Gene for the activating natural killer cell receptor, KIR2DS1, is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris// Human Immunol. 2004. Vol. 65; № 7. P. 758—766.

11. Shiina T., Inoko H., Kulski J.K. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations//Tissue Antigens. 2004. Vol. 64. № 6. P. 631—649.

12. Szczerkowska-Dobosz A., Rebala K., Szczerkowska Z., Witkowska-Tobola A. Correlation of HLA-Cw*06 allele frequency with some clinical features of psoriasis vulgaris in the population of northern Poland//Appl. Genet. 2004. Vol. 45, № 4. P. 473—476.

ИММУНОМОРФОЛОГИЯ И МОРФОГЕНЕЗ ОЧАГОВ ПОРАЖЕННОЙ КОЖИ ПРИ ПСОРИАЗЕ

А.А. КУБАНОВА, О.Р. КАТУНИНА

Immunomorphology and morphogenesis of affected skin foci at psoriasis

A.A. KUBANOVA, O.R. KATUNINA

Об авторах:

А.А. Кубанова — директор ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор
О.Р. Катунина — заведующая лабораторией патоморфологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», к.м.н.

В статье приведены сведения о патогенетической роли различных иммунокомпетентных клеток в формировании иммунного воспаления в коже больных псориазом, являющегося одним из значимых факторов развития псориазических высыпаний при обострении этого заболевания. Изучено содержание CD4+ хелперных лимфоцитов, CD8+ супрессорно-цитотоксических лимфоцитов, CD1a+ клеток Лангерганса и HLA-DR+ клеток в пораженной коже больных псориазом. Установлено, что развитие иммунного воспаления в коже больных псориазом происходит с вовлечением клеток врожденного (CD1a+ клетки Лангерганса) и адаптивного (CD4+ и CD8+ Т лимфоциты) иммунитета, количество которых достоверно повышается.

Ключевые слова: псориаз, врожденный и адаптивный иммунитет.

The article provides information about the pathogenic role of different immunocompetent cells in forming an immune inflammation in the skin of psoriasis patients, which is one of the most important factors in the development of psoriatic eruptions in case of exacerbation of the disease. The contents of CD4+ helper lymphocytes, CD8+ suppressor/cytotoxic lymphocytes, CD1a+ Langerhans cells and HLA-DR+ cells in the affected skin in psoriasis patients were analyzed. It was revealed that the development of an immune inflammation in the skin of psoriasis patients involves cells of congenital (CD1a+ Langerhans cells) and adaptive immunity (CD4+ and CD8+ T lymphocytes), and their number grows.

Key words: psoriasis, congenital and adaptive immunity.

По мнению большинства отечественных и зарубежных исследователей [1—5], псориаз относится к числу дерматозов, имеющих хроническое рецидивирующее течение и мультифакториальную природу, и характеризуется появлением распространенных высыпаний, располагающихся на коже туловища и волосистой части головы, нередко сопровождается вовлечением в патологический процесс суставов. Кожный процесс при псориазе характеризуется мноморфностью и, как правило, распространенностью высыпаний. Первичным морфологическим элементом заболевания является папула, в основе формирования которой лежит гиперпролиферация и нарушение дифференцировки кератиноцитов с последующим развитием воспалительной инфильтрации в дерме, опосредованной активированными Т-клетками [6].

Важная роль в патогенезе заболевания принадлежит генетическим, нейроэндокринным и обменным нарушениям. В то же время исследованиями последних лет установлена значимая патогенетическая роль иммунного воспаления [7]. Несмотря

на то, что за предшествующие годы многими исследователями достигнут значительный прогресс в изучении иммунопатогенеза псориаза [8—15], вопрос о роли иммунокомпетентных клеток, локализованных в эпидермальном и дермальном компартментах кожи в формировании воспалительного инфильтрата, остается недостаточно изученным.

Кожа человека не имеет собственных лимфоидных скоплений и не является органом иммунной системы, однако наличие в ней клеток, принадлежащих к иммунной системе, количество которых увеличивается при патологических состояниях, свидетельствует о вовлеченности кожи в сферу выполнения иммунных функций [19]. В начале 80-х годов J.W. Streilein [22] сформулировал понятие о наличии, роли и функции лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей (SALT — skin associated lymphoid tissue), основу которой составляют антигенпрезентирующие клетки эпидермиса, Т-лимфоциты дермы, тропные к эпидермису, кератиноциты и регионарные лимфоузлы (рис. 1). Многочисленными исследованиями [16—21] было установлено, что в коже человека присутствуют иммунокомпетентные клетки, необходимые для реализации иммунных реакций как немедленного, так и замедленного типов. По мнению DeBenedictis C. et al. [20], иммунный

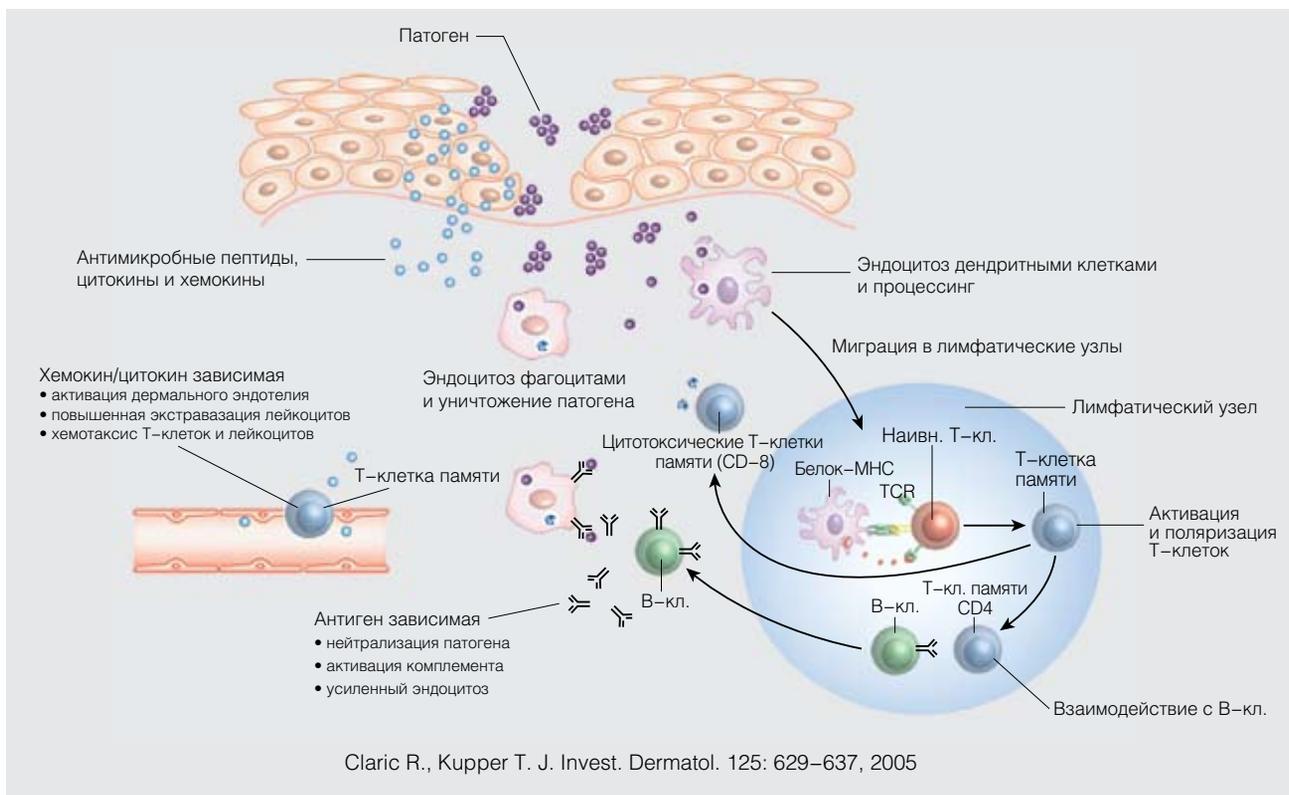


Рис. 1. Схема иммунного ответа в коже согласно представлениям о SALT

надзор в коже осуществляется при синергичном взаимодействии механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Систему врожденного иммунитета в коже представляют кератиноциты, клетки Лангерганса, дендритные клетки, тканевые базофилы, макрофаги и нейтрофильные лейкоциты. Т- и В-лимфоциты кожи являются компонентами адаптивного иммунитета (таблица 1). Врожденный иммунитет является наиболее древней в эволюционном отношении системой иммунологической защиты человеческого организма и не обладает строгой специфичностью по отношению к антигенам, не способен сохранять память о контакте с ними [23]. Таким образом, функция врожденного иммунитета заключается главным образом в регистрации сигналов опасности. Для дальнейшей иммунной защиты в организме человека возникает её новый уровень, известный как адаптивный или приобретенный иммунитет. В отличие от врожденного иммунитета, адаптивный иммунитет не наследуется, а формируется в течение жизни человека как совокупность иммунных реакций и базируется на функционировании Т- и В-лимфоцитов [24]. Важнейшей функцией адаптивного иммунитета является формирование иммунологической памяти. Она заключается в более быстром и эффективном ответе при повторном поступлении в организм антигена [25].

Процесс формирования иммунологической памяти реализуется путем воспроизведения клона высокоаффинных Т-клеток, специфичных по отношению к конкретному антигену. Ранее исследователи трактовали функционирование врожденного иммунитета вне связи с адаптивным иммунитетом [26, 27]. В последние годы появились работы, в которых было установлено, что врожденный иммунитет участвует в процессах распознавания и элиминации антигенов и играет важную роль в индукции адаптивного иммунитета [28, 29].

Т-лимфоциты наряду с В-лимфоцитами являются компонентом адаптивного иммунитета и представлены двумя классами клеток: хелперными (CD4+) и супрессорно-цитотоксическими (CD8+) лимфоцитами. Согласно существующим данным литературы [19, 30] эти клетки в небольшом количестве присутствуют в коже здоровых лиц и локализуются в дерме, вокруг капилляров поверхностного сосудистого сплетения, осуществляя непрерывное сканирование дермо-эпидермальной границы для распознавания антигенного состава окружающих тканей [20, 31].

Клетки Лангерганса, являющиеся компонентом врожденного иммунитета, в коже здоровых лиц присутствуют в эпидермисе, небольшое их количество обнаруживают в дерме [32]. Они имеют тело, от 2-х до 12-ти отростков, благодаря чему увеличивается

Таблица 1

Характеристика функций и компонентов врожденного и адаптивного иммунитета

	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Функция	<ul style="list-style-type: none"> — немедленная регистрация сигналов опасности — примитивное распознавание антигенов — повторное воздействие не влияет на характер ответа — презентация антигенов — синтез антимикробных белков, хемоаттрактантов и цитокинов 	<ul style="list-style-type: none"> — специфичный иммунный ответ — создание клона высокоаффинных Т-клеток, специфичных по отношению к конкретному антигену — создание иммунологической памяти — иммунологическая память усиливает повторный иммунный ответ — распространение защиты на другие ткани
Компоненты	<ul style="list-style-type: none"> кератиноциты клетки Лангерганса дендритные клетки тканевые базофилы макрофаги дермы нейтрофильные лейкоциты 	<ul style="list-style-type: none"> Т-лимфоциты В-лимфоциты

клеточная поверхность, и отличаются от других типов дендритных клеток наличием цитоплазматических гранул Бирбека [33]. Функция клеток Лангерганса заключается в эндоцитозе пептидных фрагментов антигена, обработке (процессинге) их и последовательном встраивании белковых фрагментов в молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR). Молекула главного комплекса гистосовместимости представляет собой группу мембранных гликопротеидов, обеспечивающих уникальность каждого организма. Функционально молекула главного комплекса гистосовместимости обеспечивает способность специфически различать молекулы друг от друга при клеточных взаимодействиях [34]. Обработка (процессинг) и связывание антигена с молекулой HLA-DR обеспечивают распознавание антигена Т-клетками. Результатом взаимодействия молекулы HLA-DR и Т-клеточного рецептора является дифференцировка Т-клеток с последующей миграцией в кожу и формированием воспалительного Т-клеточного инфильтрата.

Изучение патогенетической роли Т-лимфоцитов в формировании иммунного воспаления в коже больных псориазом, являющегося одним из значимых факторов развития заболевания, явилось предметом многочисленных исследований отечественных и зарубежных ученых. В исследованиях Bos J.D. et al. [35] и Baker B.S. [36] были получены данные о том, что развитие заболевания и появление высыпаний у больных псориазом сопровождается увеличением в коже количества Т-лимфоцитов. Mueller W. [37] и Nicolas J.F. [38] приводили наблюдения об уменьшении их количества при разрешении высыпаний на фоне лечения циклоспорином-А и моноклональными антителами против CD4. В опытах с ксенотрансплантантами моделями на мышах с комбинированным иммунодефицитом [39] было показано, что пересаженная SCID мышам видимо неизменная кожа больного псориазом трансформируется в очаг, подобный

псориазическому, после введения аутологичных CD4+ Т-лимфоцитов, полученных от того же самого больного и активированных *in vitro*. В работах Eedy D.J. [40] и Gardembas-Pain M. [41] было описано появление высыпаний у реципиентов, которым проводилась трансплантация костного мозга, полученного от доноров, страдающих псориазом. В работе Грибовой А.А. [12] указано на связь характерных для псориаза воспалительных процессов с высокой насыщенностью пораженной кожи клетками макрофагально-лимфоидного ряда и преобладанием CD4+ лимфоцитов. В исследованиях Охлопкова В.А. [13], Пинсон И.Я. [14] было установлено повышенное содержание Т-лимфоцитов в воспалительных инфильтратах.

Изучение антигенпрезентирующей функции дендритных клеток у больных псориазом проводится относительно недавно. Многие авторы приводят неоднозначные и противоречивые данные о функции и количестве клеток Лангерганса в пораженной коже больных псориазом: Haftek *et al.* [42] сообщали, что количество ОКТ6-положительных клеток Лангерганса у больных псориазом было уменьшено. Deguchi *et al.* [43] продемонстрировал, что количество CD1a+ эпидермальных клеток Лангерганса в очагах пораженной кожи незначительно отличалось от такового у здоровых лиц. Исследования Zhang M. *et al.* [44] и Gilleaudeau *et al.* [45] показали, что количество CD1a+ клеток Лангерганса было увеличено в очагах пораженной кожи по сравнению с кожей здоровых лиц и видимо непораженной кожей у больных псориазом.

Сообщения об изучении экспрессии молекул HLA-DR у больных псориазом немногочисленны [13, 46]. Gottlieb A.B. *et al.* [46] методом двойной метки выявляли эту молекулу не только на клетках Лангерганса, но и на кератиноцитах и Т-лимфоцитах, в то время как экспрессия данной молекулы на кератиноцитах в участках видимо здоровой кожи отсутствовала.

Таким образом, изучение распределения и количественного содержания в эпидермальном и дермальном слоях кожи субпопуляций хелперных и супрессорноцитотоксических Т-лимфоцитов, клеток Лангерганса и HLA-DR+ клеток, обеспечивающих функционирование врожденных и приобретенных механизмов иммунитета в коже, позволит определить их роль в механизмах иммунопатогенеза этого заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологии и морфогенеза псориатических высыпаний, роли врожденного и адаптивного иммунитета в формировании иммунного воспаления, оцениваемого по показателям содержания CD4+ хелперных лимфоцитов, CD8+ супрессорноцитотоксических лимфоцитов, CD1a+ клеток Лангерганса и HLA-DR+ клеток.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили биоптаты, полученные из очагов пораженной кожи 15 больных псориазом. Возраст больных составлял от 22 до 59 лет, мужчин было 9 человек, женщин — 6, давность заболевания варьировала от 5 до 35 лет. У 11 больных отмечалось раннее начало заболевания (до 40 лет), у 6 больных был отягощен наследственный анамнез, у 4 — аллергоанамнез. Поражение суставов (лучезапястных, коленных, локтевых, голеностопных, межфаланговых) наблюдалось у 9 больных. Сопутствующие заболевания присутствовали у 13 больных: заболевания желудочно-кишечного тракта — у 6 человек, гипертоническая болезнь — у 2 человек, железодефицитная анемия — у 2 человек, по одному человеку страдали хроническим пиелонефритом, эндемическим зобом и миомой матки. У 10 больных процесс носил распространенный характер: на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей присутствовали милиарные, лентикулярные, нумулярные папулы, инфильтрированные розово-красного цвета, сливающиеся в бляшки преимущественно округлых очертаний, размерами от 2—3 до 1—12 см в диаметре. Их поверхность была обильно покрыта серебристыми чешуйками, легко снимающимися при поскабливании (рис. 2). У 5 больных констатирована псориатическая эритродермия. Патологический процесс был локализован практически на всей поверхности кожного покрова. Цвет кожных покровов был красным, отмечались отек, инфильтрация, обильное крупно- и мелкопластинчатое шелушение. Периферические лимфатические узлы были увеличены.

Группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев, не имеющих клинических признаков заболеваний кожи. От этих лиц были получены биоптаты кожи. Исследуемые больные и здоровые лица группы сравнения статистически достоверно не отличались по полу и возрасту.

Забор биоптатов проводился до начала лечения под местной анестезией 2% раствором лидо-



Рис. 2. Больная вульгарным псориазом: распространенные высыпания на коже туловища, представленные папулами, сливающимися в крупные бляшки неправильных очертаний

каина. В соответствии с Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан до начала проведения манипуляции все пациенты знакомились и подписывали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Биоптаты подвергали стандартной гистологической обработке: фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, подвергали гистологической проводке путем обезвоживания в этиловом спирте и заливки в парафин. Часть парафиновых срезов толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Изучение количества и распределения CD4+ хелперных лимфоцитов, CD8+ супрессорноцитотоксических лимфоцитов, CD1a+ клеток Лангерганса и HLA-DR+ клеток в структурах кожи проводилось иммуногистохимическим методом [47] с использованием моноклональных антител к CD4, CD8, CD1a, HLA-DR производства «Visionbiosystems novokastra» (Великобритания) и стрептавидин-биотинилированных вторичных антител Novocastra Peroxidase Detection System производства «Leica Microsystems» (Великобритания). Парафиновые срезы расправляли на предметных стеклах с полилизинным покрытием. Постановку реакции осуществляли согласно протоколам, прилагаемым к используемым моноклональным антителам. Высокотемпературная антигенная демаскировка проводилась путем кипячения в цитратном буфере (pH — 6,0) в СВЧ-печи при максимальной мощности 900 Вт тремя циклами по 5 минут с 1-минутными перерывами. Остывшие препараты промывали в растворе ТРИС-буфера (pH-7,54—7,58), обрабатывали 0,3% раствором перекиси водорода на метаноле (1:1) для предотвращения эндогенной пероксидазной активности. Инкубацию

с первичными антителами проводили в течение 60 минут при комнатной температуре 23°C, со вторичными антителами в течение 30 минут в термостате при температуре 37°C. Для завершения окрашивания осуществляли фоновое контрастирование биоптатов гематоксилином Майера.

Полученные гистологические и иммуногистохимические препараты заключали под покровное стекло и изучали с помощью светового микроскопа Leica DM4000B (Германия). Подсчет количества хелперных (CD4+), супрессорно-цитотоксических (CD8+) лимфоцитов и клеток Лангерганса (CD1a+) осуществляли с применением компьютерной программы анализа изображения ImageJ. Для этого цифровой камерой Leica DFC320 (Германия) фотографировали поля зрения в эпидермисе на отрезке длиной 0,5 мм, в дерме площадью 0,15 мм², в которых проводили подсчет клеток с положительной реакцией. Содержание HLA-DR+ клеток выражали в процентах.

Для проведения статистического анализа применяли пакет прикладных программ STATISTICA8. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями. При сравнении количественных показателей у здоровых лиц и у больных псориазом использовали Т-критерий Стьюдента. Гипотезы различия считали статистически значимыми при значении уровня достоверности ниже 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Как показали результаты исследования, в биоптатах, полученных из очагов поражения, были установлены характерные для заболевания патологические признаки: акантоз эпидермиса, нарушение дифференцировки кератиноцитов, наличие микроабсцессов Мунро, густая периваскулярная воспалительная инфильтрация преимущественно лимфоцитарного характера (рис. 3).

Изучение количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов в биоптатах, полученных из очагов пораженной кожи больных псориазом, показало их повышенное содержание как в эпидермальном, так и в дермальном слоях. CD4+ и CD8+ лимфоциты определялись в количестве 1,6/0,5 мм и 22,8/0,5 мм в эпидермисе и 50,2/0,15 мм² и 41,4/0,15 мм² в дерме (табл. 2). В эпидермисе хелперные (CD4+) и супрессорно-цитотоксические (CD8+) лимфоциты обнаруживались между кератиноцитами на разных уровнях эпителиального пласта, в дерме — преимущественно в составе периваскулярных инфильтратов. В биоптатах кожи, полученных от здоровых лиц группы сравнения, хелперные (CD4+) и супрессорно-цитотоксические (CD8+) лимфоциты отсутствовали в эпидермисе и в небольшом количестве обнаруживались вокруг сосудов сосочкового слоя дермы, где их количество составило 10,9/0,15 мм² и 9,2/0,15 мм² соответственно (рис. 4, 5 и 6 а, б).

Клетки Лангерганса (CD1a+) в очагах пораженной кожи обнаруживались в базальном и шипо-

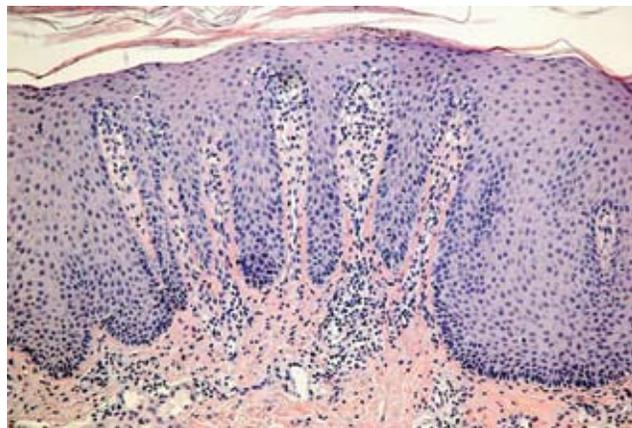
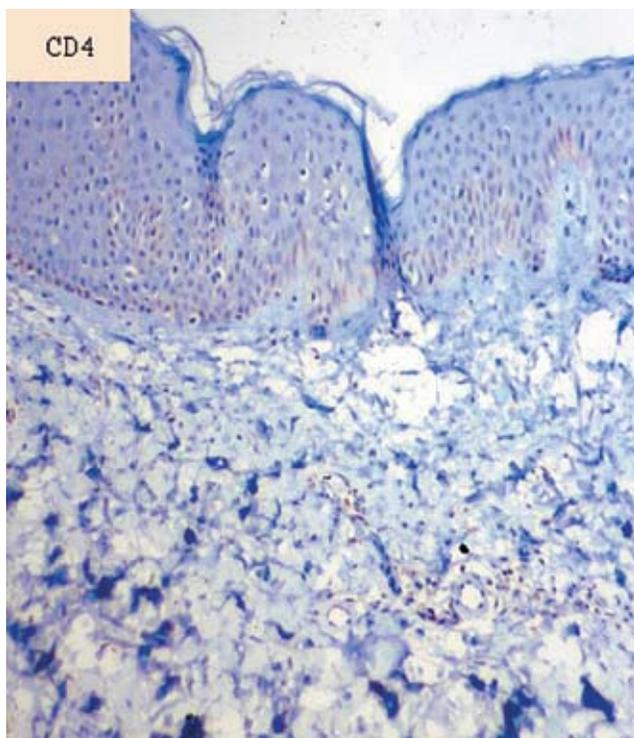


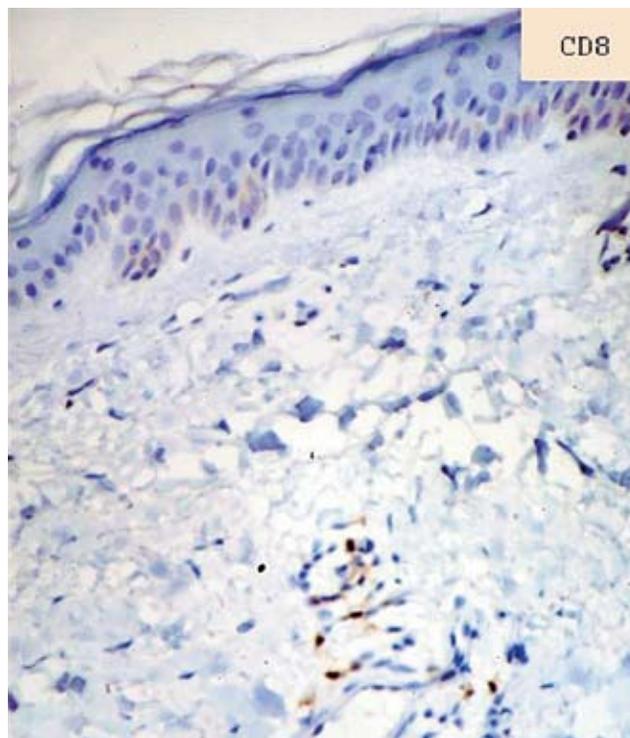
Рис. 3. Патологические изменения в очаге пораженной кожи больного псориазом: акантоз эпидермиса, паракаротоз, микроабсцесс Мунро, густая периваскулярная инфильтрация вокруг сосудов сосочкового слоя дермы. Окраска г.-э., × 200

ватом слоях эпидермиса, имели тело и несколько четко выраженных отростков, контактирующих с прилегающими кератиноцитами. В дерме клетки Лангерганса присутствовали в составе периваскулярных инфильтратов и не имели четко выраженной отростчатой формы (рис. 7 и 8 а, б). Количество клеток Лангерганса у больных псориазом было статистически достоверно выше по сравнению с показателями группы сравнения, как в эпидермисе, так и в дерме, и составляло в среднем 33,5/0,5 мм и 35,2/0,15 мм² соответственно (табл. 2). У здоровых лиц клетки Лангерганса локализовались в эпидермисе на уровне базального слоя, имели отростчатую форму. В дерме обнаруживались единичные клетки Лангерганса, располагающиеся вокруг сосудов сосочкового слоя и не имеющие отростков. Их количество в эпидермисе составило в 12,5/0,5 мм, в дерме 6,2/0,15 мм².

Изучение содержания HLA-DR+ клеток в коже больных псориазом показало их достоверное повышение до 0,6% в эпидермисе и до 6% в дерме по сравнению с содержанием в коже здоровых лиц. Эти клетки имели четко видимые отростки, располагались на различных уровнях эпителиального пласта отдельно лежащими либо в виде скоплений. В дермальном слое HLA-DR+ клетки формировали густые конгломераты из переплетающихся отростков с трудно различимыми границами, локализовались преимущественно в периваскулярных инфильтратах (рис. 9, 10). Подобный характер интенсивности и распределения экспрессии молекулы HLA-DR был характерен для большинства биоптатов, полученных от больных псориазом. У здоровых лиц единичные HLA-DR+ клетки обнаруживали в эпидермисе, в дерме они располагались в периваскулярных инфильтратах либо между пучками коллагена. Со-

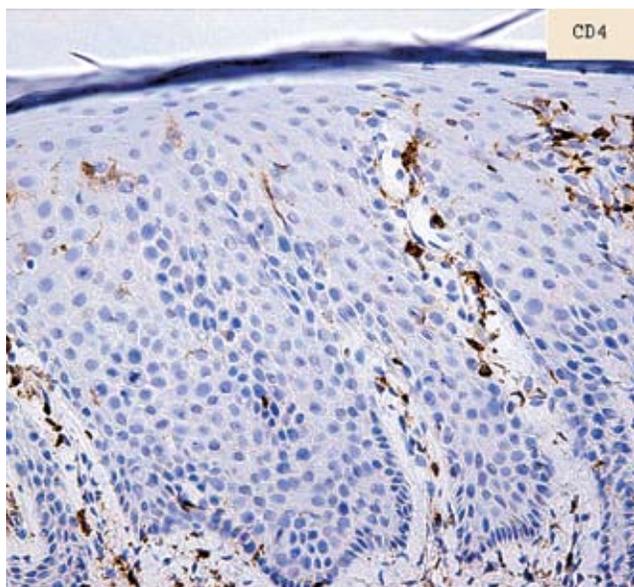


а

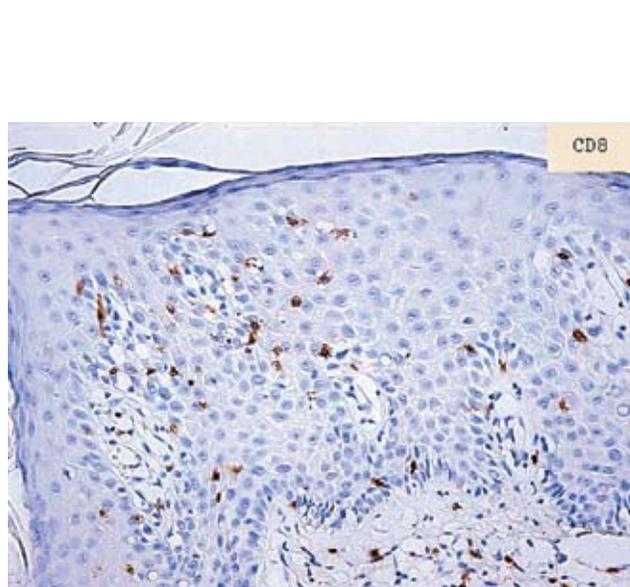


б

Рис. 4. CD4+ (а) и CD8+ (б) лимфоциты в коже здорового добровольца. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами, × 200



а



б

Рис. 5. CD4+ (а) и CD8+ (б) лимфоциты в эпидермисе у больного псориазом. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами, × 200

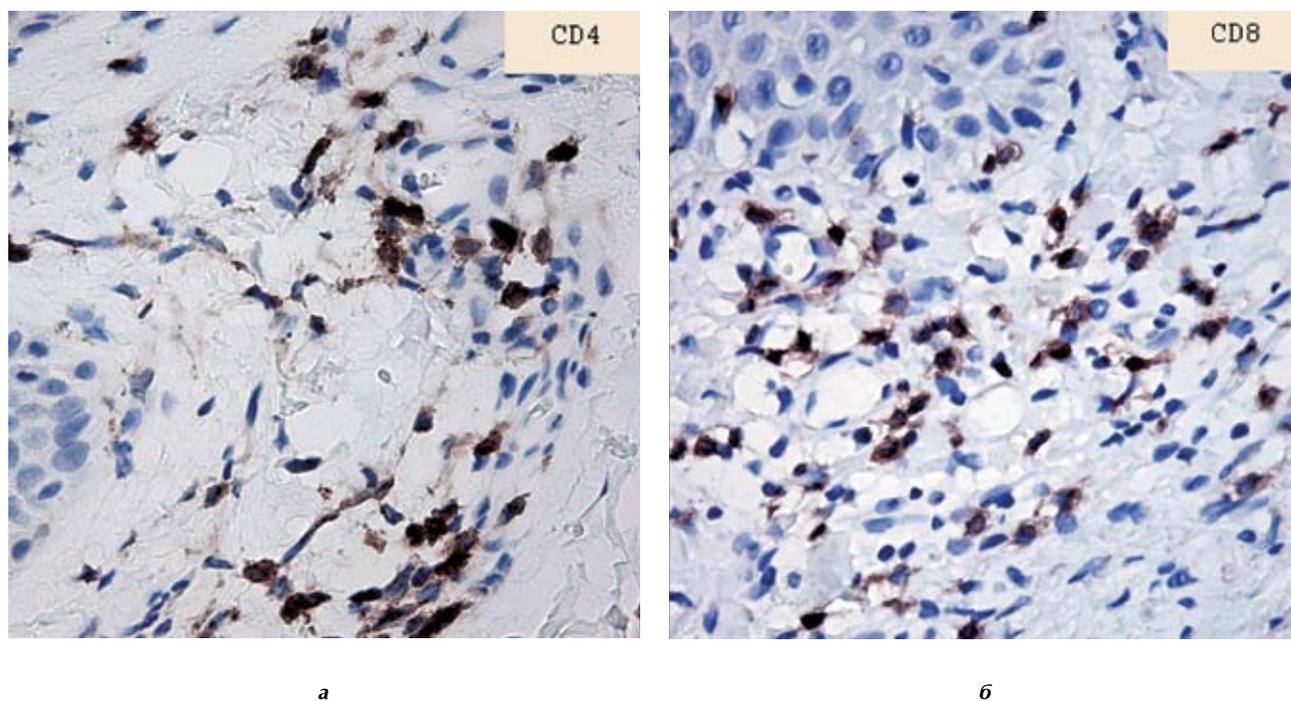


Рис. 6. CD4+ (а) и CD8+ (б) лимфоциты в дерме у больного псориазом. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами, $\times 200$

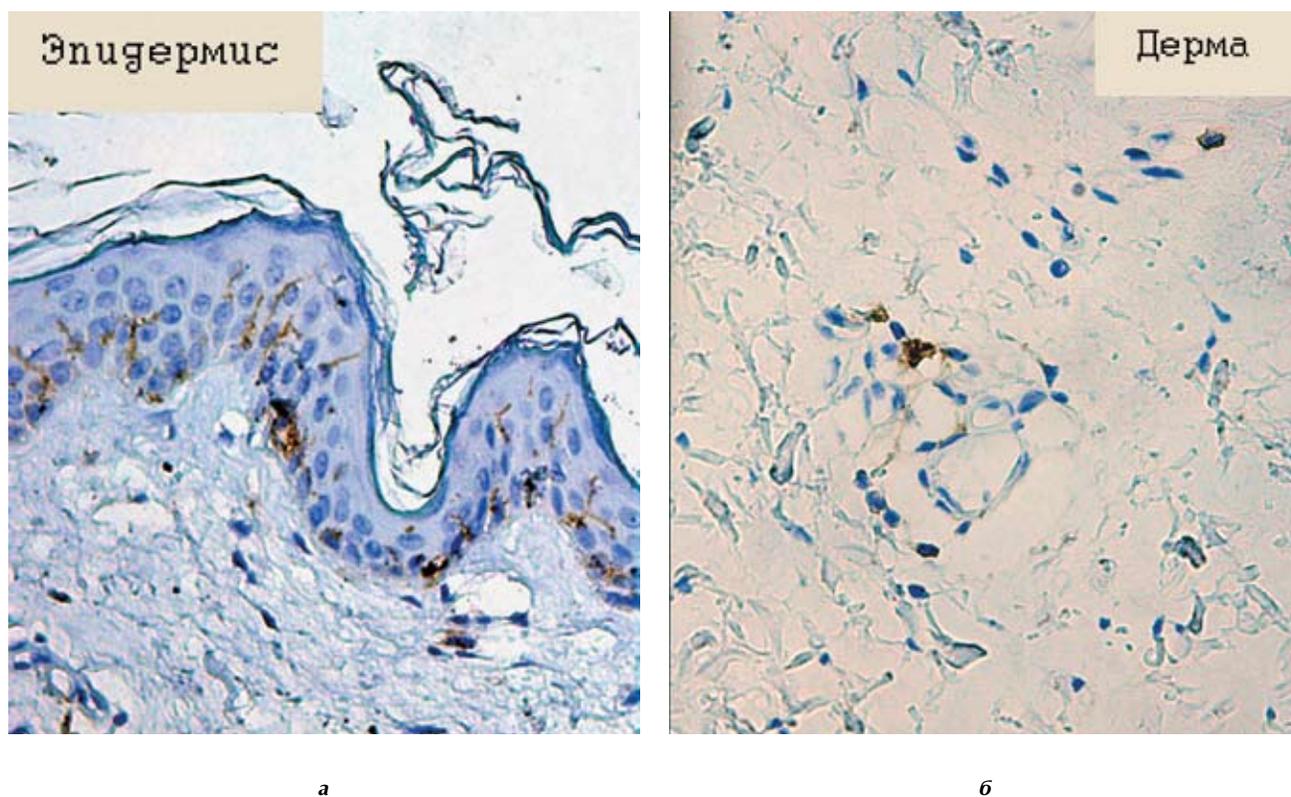


Рис. 7. CD1a+ клетки Лангерганса в эпидермисе (а) и в дерме (б) здорового добровольца. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами, $\times 200$

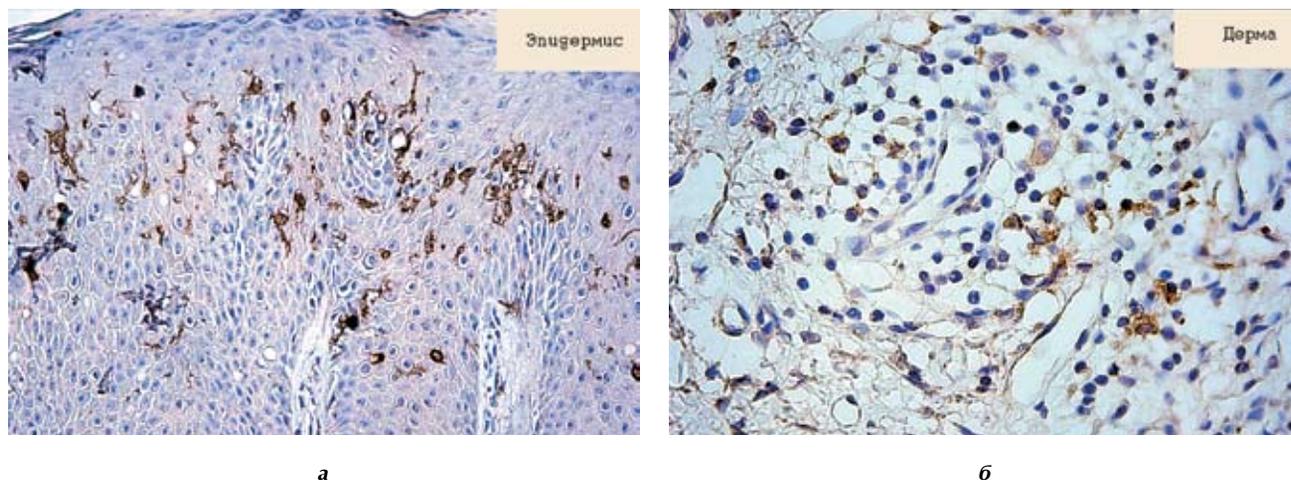


Рис. 8. CD1a+ клетки Лангерганса в эпидермисе (а) и в дерме (б) у больного псориазом. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами, × 200

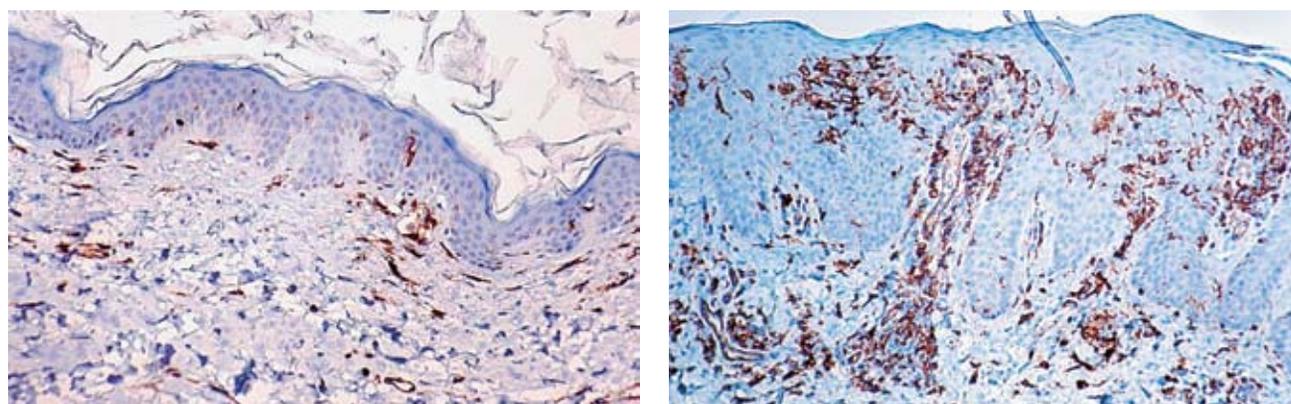


Рис. 9. HLA-DR+ клетки в коже здорового добровольца. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами, × 200

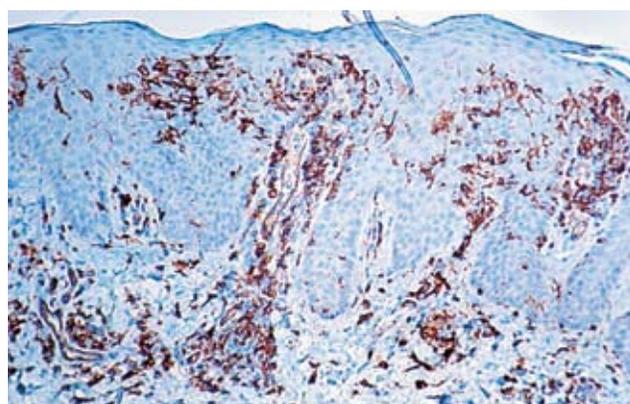


Рис. 10. HLA-DR+ клетки в коже больного псориазом. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами, × 200

Таблица 2

Количественное содержание иммунокомпетентных клеток в эпидермисе и дерме кожи больных псориазом и здоровых лиц группы сравнения

Популяции клеток	Здоровые лица группы сравнения (n = 10)	Больные псориазом (n = 15)	P
	Эпидермис*		
CD4+	0	1,6	< 0,022
CD8+	0	22,8	< 0,001
CD1a+	12,5	33,5	< 0,001
HLA-DR+***	0,4	3,0	< 0,001
	Дерма**		
CD4+	10,9	50,2	< 0,001
CD8+	9,2	41,4	< 0,001
CD1a+	6,24	35,2	< 0,001
HLA-DR+	0,6	6,0	< 0,001

Примечание. * Количество клеток в эпидермисе на отрезке 0,5 мм. ** Количество клеток в поле зрения площадью 0,15 мм². ***Содержание HLA-DR+ клеток выражено в %. P — уровень статистической значимости.

держание HLA-DR+ клеток в коже здоровых лиц составило 0,4% в эпидермисе и 3% в дерме.

Обсуждение полученных результатов

В результате проведенных исследований установлено статистически достоверное повышение количества хелперных (CD4+) и супрессорно-цитотоксических (CD8+) лимфоцитов в эпидермисе и в дерме у больных псориазом. При изучении их распределения в эпидермальном и дермальном слоях кожи выявлено, что лимфоциты, локализованные в эпидермисе, представлены преимущественно супрессорно-цитотоксическими (CD8+) клетками, а лимфоциты, локализованные в дерме, представлены как фракцией CD4+, так и CD8+ клеток.

Установлено повышение содержания клеток Лангерганса (CD1a+) и экспрессии молекулы HLA-DR в эпидермисе и дерме больных псориазом, что свидетельствует об их активации для процессинга и готовности к миграции для презентации антигена и дальнейшей инициации развития иммунного воспаления.

При сопоставлении зон экспрессии молекул CD1a и HLA-DR у больных псориазом было установлено, что экспрессия HLA-DR носит более распространенный характер в обоих компартментах кожи — в эпидермисе и дерме, в отличие от кожи здоровых лиц, где молекула HLA-DR идентифицируется прежде всего с клетками Лангерганса. Обнаружение повышенного содержания HLA-DR + клеток свидетельствует об активированном состоянии клеток кожи и их готовности продуцировать различные молекулы для привлечения составляющих иммунной системы.

Заключение

Полученные результаты позволяют полагать, что формирование воспалительного процесса в коже у больных псориазом имеет особенности, заключающиеся в синергизме клеток, относящихся к составляющим врожденного и приобретенного иммунитета. Эти данные являются основанием для разработки методов лечения, направленных не только на ликвидацию иммунного воспаления, но и на подавление неспецифической активации путей врожденного иммунитета: кератиноцитов, клеток Лангерганса, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток.

Результаты исследований не исключают возможность связывания фрагментов антигенных пептидов в эпидермисе больных псориазом, о чем свидетельствует повышенное количество клеток Лангерганса и повышение экспрессии молекулы HLA-DR. Таким образом, клетки Лангерганса приобретают активированное состояние подобно тому, как это происходит при потенциальной инфекции либо при повреждении кожи другими этиологическими факторами, что определяет дальнейшее направление исследований, ориентированных на поиск этого этиологического фактора.

Происходящие иммунные реакции, сопровождающиеся увеличением притока CD4+, CD8+ лимфоцитов, клеток Лангерганса, направленные на инактивацию антигена, у больных псориазом трансформируются в патологическое состояние, способствуя длительному поддержанию воспалительного процесса в коже.

Углубленное изучение путей межклеточных взаимодействий в лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей, вносит важный вклад в понимание механизма формирования воспалительного процесса у больных псориазом, позволяющий направить усилия на разработку адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Клиническая дерматовенерология / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т.П, гл. 8. С. 212—33.
2. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370:9583:263—271.
3. Lee M.R., Cooper A.J. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas Journal of Dermatology* 2006; 47:3:151—159.
4. Liu Y., Krueger J.G. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes. Immunology* 2007; 8:1:1—12.
5. Nickoloff B.J., Schröder J.M., von den Driesch P. et al. Is psoriasis a T-cell disease? *Experimental Dermatology* 2000; 9:5:359—375.
6. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundspottir H. et al. Immunopathogenetic mechanisms in psoriasis. *Clinical Experimental Immunology* 2004; 135: 1—8.
7. Sabat R., Philipp S., Höflich C. et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 2007; 16:10:779—798.
8. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunology Today* 1999; 20:40—46.
9. Nickoloff B.J., Nestle F.O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *Journal of Clinical Investigative* 2004; 113:12: 1664—1675.
10. Campalani E., Barker J.N. The Clinical Genetics of Psoriasis. *Current Genomics* 2005; 6: 51—60.
11. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*; 2007;445:866—873.
12. Грибова А.А. Патогенетическая терапия тяжелых форм псориаза ремикейдом и тимогеном: Автореферат дисс... канд. мед. наук. Москва, 2004.
13. Охлопков В.А. Оценка тяжести вульгарного псориаза. *Клиническая дерматология и венерология*, 2004; 2: 67—70.
14. Пинсон И.Я., Довжанский С.И., Бершанская А.М. и др. К вопросу о патогенезе псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2006; 2: 24—27.
15. Лифшиц Е.Г. Патоморфологические особенности кожи при различных формах псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2006; 5: 35—36.
16. Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М. Кожа — орган иммунной системы. *Вестник дерматологии и венерологии*, 1989;10:14—18.
17. Персина И.С. Иммунная система кожи в норме и патологии // *Патология кожи* / под ред. В.Н. Мордовцева и Г.М. Цветковой — Москва: Медицина, 1993. Т. 1. С. 162—213.
18. Вавилов А.М., Лезвинская Е.М. Имунокомпетентные структуры кожи и их роль в развитии первичных кожных лимфом. *Архив патологии*, 1996; 6:7—12.
19. Ярилин А.А. Кожа и иммунная система // *Эстетическая медицина*, 2003; 2: 2: 112—121.
20. DeBenedictis C., Jouben S., Zhang G. et al. Immune function of the skin. *Clinics in Dermatology* 2001; 19: 573—585.
21. Clark R.A. et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *Journal of Immunology* 2006; 176: 4431—4439.
22. Streinlein J.W. Skin-associated lymphoid tissue (SALT): original and functions. *Journal of Investigative Dermatology* 1983; 80:12.
23. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. — Санкт-Петербург: Наука, 2006: 261.

24. Абелев Г.И. Взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета в защите организма от инфекции. Соросовский образовательный журнал, 1998; 2: 53—58.
26. Cooper M.D., Alder M.N. The evolution of adaptive immune systems. *Cell* 2006; 124:4:815—822.
27. Voorhees J.J. Pathophysiology of psoriasis. *Annu. Rev. Med.* 1977; 28:467—473.
28. Barker J N. Psoriasis as a T cell-mediated autoimmune disease. *Hosp. Med.* 1998; 59:530—533.
29. Medzhitov, R., Janeway Jr., C.A. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr. Opin. Immunol.* 1997; 9: 4—9.
30. Janeway C.A., Travers P., Walport M. et al. *Immunobiology*. 6th Ed., Garland Science Publishing, 2004; 89—91.
31. Быкова В.П., Калинин Д.В. Иммунный барьер слизистых оболочек в современном прочтении. *Российская ринология*, 2009; 1:40—43.
32. Kupper T.S., Fuhlbrigge R.C. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nature reviews* 2004; 4: 211—222.
33. *Lever's histopathology of the skin*. — 9th ed./ editor-in-chief David E. Elder. 2004.
34. Персина И.С. Клетки Лангерганса — структура, функция, роль в патологии. *Архив патологии*, 1985; 2: 86—93.
35. Murthy V.L., Stern L.J. The class II MHC protein HLA-DR1 in complex with an endogenous peptide: implications for the structural basis of the specificity of peptide binding. *Structure* 1997; 5:10: 1385—1396.
36. Bos J.D., Hulsebosch H.J., Krieg S.R. et al Immunocompetent cells in psoriasis. In site immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch. Dermatol. Res.* 1983; 275: 181—189.
37. Baker B.S., Swain A.F., Fry L. et al. Epidermal T-lymphocytes and HLA-DR expression in psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1984; 110:555—564.
38. Mueller W., Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *New England Journal of Medicine* 1979; 301: 555.
39. Nicolas J.F., Chamchick N., Thivolet J. et al. CD4 antibody treatment of severe psoriasis. *Lancet* 1991; 338:321.
40. Nickoloff B.J., Wrono-Smith T. Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *American Journal of Pathology* 1999; 155: 145—158.
41. Eedy D.J., Burrowa D., Bridges D. et al. Clearance of severe psoriasis after allogenic bone marrow transplantation. *British Medical Journal* 1990; 300: 908.
42. Gardembas-Pain M., Ifrah N., Foussard C. et al. Psoriasis after allogenic bone marrow transplantation. *Archives of Dermatology* 1990; 126: 1523.
43. Haftek M., Faure M., Schmitt D. et al. Langerhans cells in skin from patients with psoriasis: quantitative and qualitative study of T6 and HLA-DR antigen-expressing cells and changes with aromatic retinoid administration. *Journal of Investative Dermatology* 1983; 81:10—14.
44. Deguchi M., Aiba S., Ohtani H. et al. Comparison of the distribution and numbers of antigen-presenting cells among T-lymphocyte-mediated dermatoses: CD1a+, factor XIIIa+, and CD68+ cells in eczematous dermatitis, psoriasis, lichen planus and graft-versus-host disease. *Archives of Dermatology* 2002; 294:297—302.
45. Zhang M., Zhang Y.Z., Wang S. et al. Dendritic cells, natural killer cells and adhesion molecules in psoriasis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 5: 626—629.
46. Gilleaudeau P., Sullivan-Whalen M., Wittkowski K.M. et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumam (anti-CD11a). *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2005; 102:19057—19062.
47. Gottlieb A.B., Lifshitz B., Fu S.M. et al. Expression of HLA-DR molecules by keratinocytes, and presence of Langerhans cells in the dermal infiltrate of active psoriatic plaques. *Journal of Experimental Medicine* 1986; 164: 1013—1028.
48. Гуревич Л.Е., Исаков В.А. Использование в иммуногистохимических исследованиях метода восстановления антигенной специфичности воздействием микроволн на ткани, фиксированные формалином и заключенные в парафин. *Архив патологии*, 1999; 2: 48—50.

ОСОБЕННОСТИ БИОТЫ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ МЕТОДОМ ПЦР В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

М.Н. БОЛДЫРЕВА, Е.В. ЛИПОВА, Д.Ю. ТРОФИМОВ, Ю.Г. ВИТВИЦКАЯ, И.А. ГУСЬКОВА

Particular characteristics of the urogenital tract biota in healthy women of child-bearing potential in real-time PCR studies

M.N. BOLDYREVA, YE.V. LIPOVA, D.YU. TROFIMOV, YU.G. VITVITSKAYA, A. GUSKOVA

Об авторах:

М.Н. Болдырева — ведущий научный сотрудник отдела иммуногенетики, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н.

Е.В. Липова — заведующая курсом лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО, д.м.н., профессор

Д.Ю. Трофимов — заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий», к.б.н.

Ю.Г. Витвицкая — аспирант курса лабораторной диагностики и лабораторной микологии при кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ГОУ ДПО РМАПО

И.А. Гуськова — научный сотрудник отдела иммуногенетики, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, к.б.н.

Методом ПЦР в режиме реального времени исследованы количественные характеристики нормальной и условно-патогенной аэробной/факультативно анаэробной, анаэробной биоты, микоплазм и грибов рода кандиды в уретре, цервикальном канале и влагалище здоровых женщин в возрасте 18—45 лет. Установлено отсутствие различий между биотопами по бактериальному спектру и относительному (относительно *Lactobacillus* spp.) количеству как аэробных, так и анаэробных бактерий. У всех женщин моложе 40 лет и части женщин старше 40 лет биота была представлена преимущественно лактобациллами. У части женщин старше 40 лет микробный состав биоценоза характеризовался снижением количества лактобацилл и замещением их анаэробными микроорганизмами/группами микроорганизмов, главным образом такими, как *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Gardnerella vaginalis*/*Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp. и *Eubacterium* spp. Изменение микробного состава биоты уrogenитального тракта может служить маркером гипо-эстрогении.

Ключевые слова: ПЦР в режиме реального времени, биота, уrogenитальный тракт, репродуктивный возраст.

The PCR method in the real-time mode helped to analyze the quantitative characteristics of the normal and conditionally pathogenic aerobic/optionally anaerobic, anaerobic biota, mycoplasmas and *Candida* fungi in the urethra, cervical channel and vagina in healthy women aged 18-45. The analysis revealed absence of any differences between the biotopes by the bacterial spectrum and quantity of both aerobic and anaerobic bacteria with regard to *Lactobacillus* spp. The biota of all of the women who were younger than 40 and some of the women who were older than 40 had mostly lactobacilli. The microbial composition of the biocenosis in some women older than 40 is characterized by the reduction in the quantity of lactobacilli and their replacement with anaerobic microorganisms/groups of microorganisms, mainly such as *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Gardnerella vaginalis*/*Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp. and *Eubacterium* spp. Any change in the microbial composition of the urogenital tract biota can serve as a marker of hypoestrogenia.

Key words: real-time PCR, biota, urogenital tract, child-bearing potential.

Введение

В настоящее время инфекционно-воспалительные заболевания уrogenитального тракта занимают лидирующие позиции в структуре акушерско-гинекологической патологии. Среди них характер-

но преобладание малосимптомных и бессимптомных форм заболеваний, в том числе обусловленных условно-патогенной биотой [1, 2]. Бессимптомное течение такого рода заболеваний может приводить к позднему обращению за медицинской помощью и развитию вследствие этого серьезных осложнений, стать причиной нарушения репродуктивной функции [3]. В то же время у части женщин репродуктивного возраста старше 40 лет уже могут начаться физиологические изменения микробного

состава биоты урогенитального тракта, связанные с переходом к менопаузе.

В связи с этим целью настоящего исследования стало выявление особенностей состава биоты урогенитального тракта здоровых женщин с регулярной менструальной функцией моложе и старше 40 лет.

Материал и методы исследования

Из 36 женщин, обратившихся в ГУЗ СВАО КВД № 19 г. Москвы с целью профилактического осмотра, была отобрана 21 женщина с регулярной менструальной функцией, не имевшая субъективных и/или объективных симптомов инфекционно-воспалительного процесса урогенитального тракта. Критериями исключения служили: 1) возраст менее 18 лет и более 45 лет; 2) сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С; 3) беременность или лактация; 4) соматические заболевания в стадии декомпенсации; 5) эндокринопатии; 6) онкологические заболевания; 7) системное применение гормональных контрацептивных средств и внутриматочной контрацепции; 8) применение системных антибактериальных препаратов в течение 2 месяцев, предшествовавших обследованию; 9) использование местнодействующих лекарственных средств (per vaginae) в течение 3 недель, предшествовавших обследованию.

Женщины в зависимости от возраста были разделены на две группы: 1-я — моложе 40 лет и 2-я — старше 40 лет. Средний возраст женщин 1-й группы составил $29,7 \pm 5,9$ года ($n = 14$), средний возраст женщин 2-й группы составил $43,7 \pm 2,4$ года ($n = 7$).

Методы исследования

Количественную оценку биоты в соскобах из трех биотопов (вагина, цервикс, уретра) выполняли методом ПЦР в режиме реального времени на приборе ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология») с помощью набора реагентов «Фемофлор» (НПО «ДНК-Технология», г. Москва), позволяющего определить такие показатели, как контроль взятия материала, общая бактериальная масса, а также следующие микроорганизмы/группы микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida spp.*

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи стандартного пакета программ «Статистика».

Результаты исследования и обсуждение

Согласно данным многочисленных исследований [4, 5] установлено, что главной составляющей

нормобиоты урогенитального тракта женщин репродуктивного возраста, обеспечивающей колонизационную резистентность, являются представители рода *Lactobacillus*. Результаты количественного определения этих микроорганизмов в трех отделах урогенитального тракта в двух группах женщин репродуктивного возраста представлены на рис. 1.

У женщин моложе 40 лет (1-я группа) средний показатель абсолютных значений в виде Lg_{10} количества лактобацилл составил $5,9 \pm 1,0$ в уретре (U1), $6,1 \pm 1,0$ в цервикальном канале (C1) и $6,8 \pm 0,8$ во влагалище (V1). Количество лактобацилл в уретре и цервикальном канале было практически одинаковым (около 10⁶), а количество лактобацилл во влагалище — на порядок выше (около 10⁷). Вероятно, это связано с тем, что многослойный плоский неороговевающий эпителий, богатый гликогеном и являющийся главным источником питания для лактобацилл, в отличие от влагалища, покрывает уретру и цервикальный канал (экзоцервикс) лишь частично. У женщин старше 40 лет количество лактобацилл составило в среднем $4,6 \pm 2,4$ в уретре (U2), $4,2 \pm 2,4$ — в цервикальном канале (C2) и $5,5 \pm 2,1$ — во влагалище (V2). Среднее количество лактобацилл в уретре и цервикальном канале достоверно не различалось, а среднее количество лактобацилл во влагалище было на порядок выше, чем в уретре и цервикальном канале. Обращает на себя внимание значительно более выраженный разброс показателей количества лактобацилл у женщин старше 40 лет по сравнению с женщинами моложе 40 лет во всех исследованных биотопах. Средние значения количества лактобацилл у женщин старше 40 лет в каждом исследовании были приблизительно на порядок ниже, чем у женщин моложе 40 лет.

Следует отметить, что абсолютные количественные показатели ПЦР в режиме реального времени находятся в прямой зависимости от техники взятия биоматериала, поэтому для анализа были использованы также и относительные количественные показатели. Относительное количество лактобацилл определяли по разнице абсолютных количеств лактобацилл и общей бактериальной массы в виде Lg_{10} . Средние относительные значения лактобацилл в двух группах женщин представлены на рис. 2.

Данные, представленные на рис. 2, демонстрируют, что у женщин моложе 40 лет (группа 1) уровень лактобацилл в трех биотопах практически не отличался от уровня общей бактериальной массы, то есть лактобациллы у них были главной составляющей биоценоза.

У женщин старше 40 лет в образцах, полученных из различных отделов мочеполовой системы, наблюдалось снижение количества лактобацилл относительно общей бактериальной массы. Обращает на себя внимание значительный разброс показателей уровня лактобацилл у женщин старше 40 лет. Это связано с тем, что лишь у 43% женщин

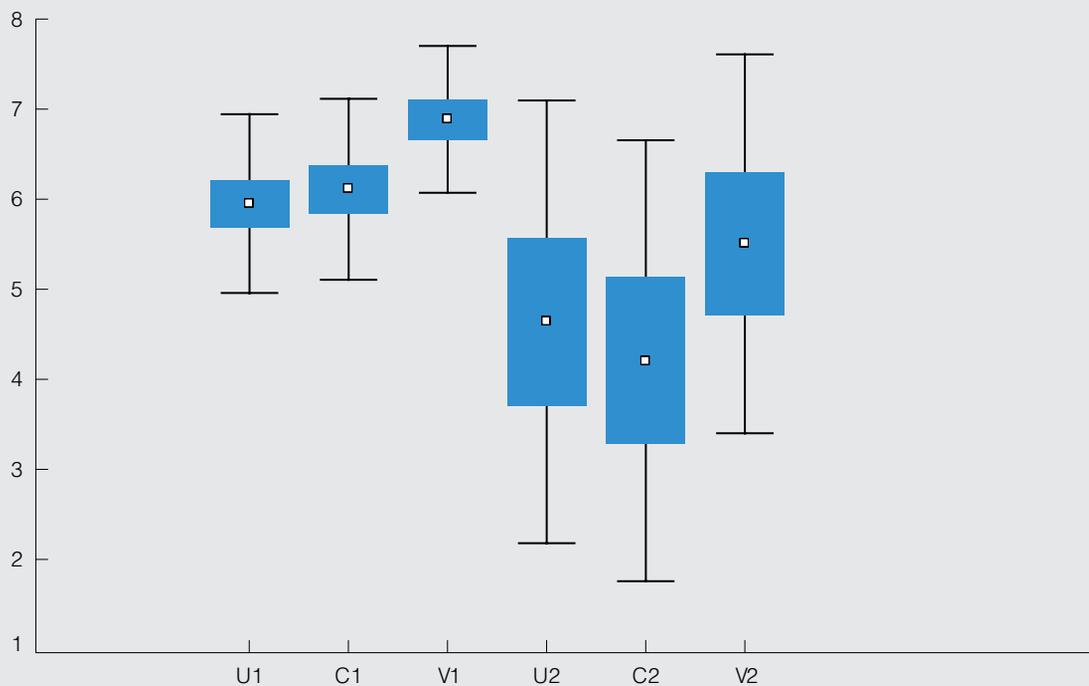


Рис. 1. Средние значения абсолютного количества (Lg_{10}) *Lactobacillus spp.* в трех биотопах здоровых женщин репродуктивного возраста (U-uretra, C-cervix, V-vagina) в двух группах: 1-я группа — моложе 40 лет и 2-я группа — старше 40 лет. Указаны стандартные ошибки и стандартные отклонения

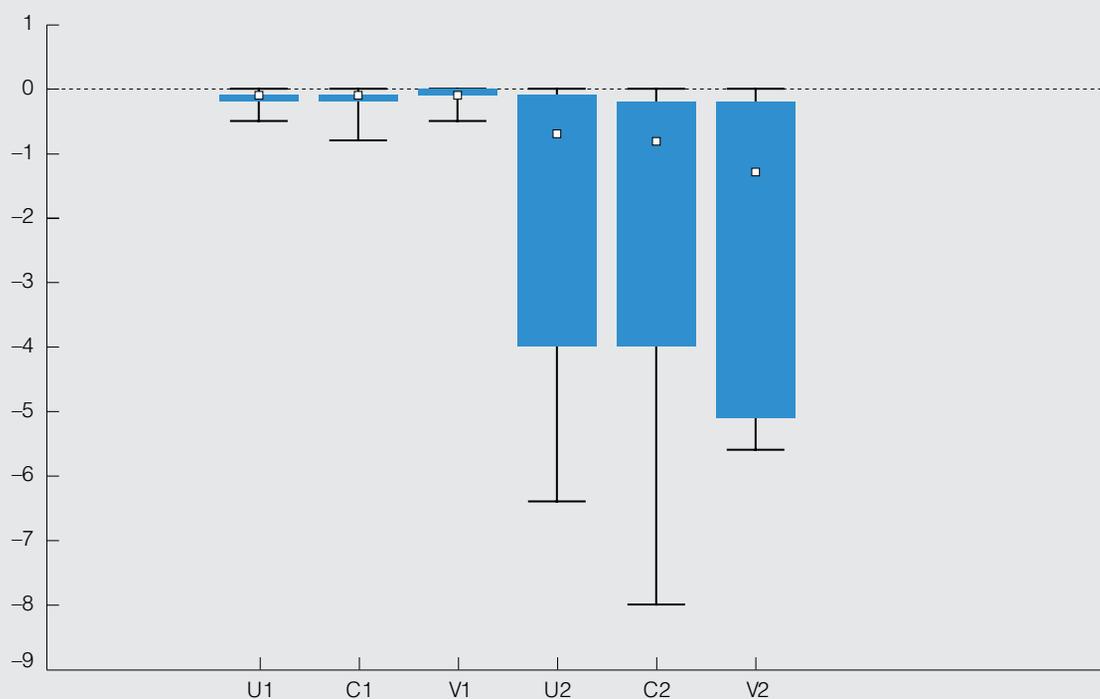


Рис. 2. Средние значения относительного количества (Lg_{10}) *Lactobacillus spp.* в трех биотопах здоровых женщин репродуктивного возраста (U-uretra, C-cervix, V-vagina) в двух группах: 1-я группа — моложе 40 лет и 2-я группа — старше 40 лет. Указаны также минимальные и максимальные значения

из этой группы лактобациллы были главной составляющей урогенитального биоценоза, в отличие от женщин моложе 40 лет, у которых лактобациллы почти в 100% случаев были главными представителями биоты во всех исследованиях. Таким образом, почти у половины обследованных здоровых женщин старше 40 лет обнаружено заметное снижение уровня лактобацилл. Снижение преимущественной колонизации лактобациллами фертильных женщин старше 40 лет до 68,3% по сравнению со 100% колонизацией лактобациллами молодых женщин было установлено также Cauci S. и соавт. [6].

Снижение количества лактобацилл у части фертильных женщин старше 40 лет имело место на фоне неизменного уровня общей микробной обсемененности урогенитального тракта, о чем свидетельствует отсутствие различий средних значений общей бактериальной массы между женщинами моложе и старше 40 лет во всех исследованиях.

Таким образом, у здоровых фертильных женщин после 40 лет на фоне отсутствия атрофических изменений, о чем свидетельствуют данные клинического осмотра, и отсутствия снижения уровня общей микробной массы биота меняется в сторону снижения уровня лактобацилл и замещения их другими микроорганизмами.

Какие микроорганизмы замещают лактобациллы у здоровых женщин старше 40 лет? Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии различий между двумя группами женщин по содержанию микоплазм и грибов рода *Candida*, что говорит о том, что не эти микроорганизмы замещают лактобациллы в биоценозе части женщин старше 40 лет.

Учитывая, что почти у половины женщин после 40 лет отмечалось снижение количества лактоба-

цилл, женщины старше 40 лет были разделены соответственно на 2 подгруппы: 2a — с сохраненным уровнем лактобацилл и 2b — со сниженным уровнем лактобацилл. Количество условно-патогенных бактерий (аэробных и анаэробных) рассчитывали относительно уровня лактобацилл. Результаты, представленные на рис. 3, свидетельствуют о том, что у женщин как моложе (группа 1), так и старше 40 лет с преимущественно лактобациллярной биотой (группа 2a) суммарное количество как аэробных, так и анаэробных условно-патогенных бактерий было существенно ниже, чем количество лактобацилл, и не различалось между обеими группами. Средний уровень условно-патогенных бактерий был приблизительно на четыре порядка ниже, чем лактобацилл (в 10 тысяч раз). У женщин старше 40 лет со сниженным количеством лактобацилл (группа 2b) количество анаэробных бактерий превышало количество лактобацилл в среднем на порядок (в 10 раз) в уретре и влагалище и на два порядка (в 100 раз) — в цервикальном канале. Средние значения относительного количества анаэробных бактерий в исследованных биотопах у женщин моложе 40 лет и женщин старше 40 лет со сниженным количеством лактобацилл достоверно различались и составляли соответственно $-3,6 \pm 2,0$ и $+1,1 \pm 3,0$ ($p < 0,001$) в уретре, $-4,2 \pm 1,7$ и $+2,0 \pm 2,8$ ($p < 0,001$) в цервикальном канале, $-3,9 \pm 1,5$ и $+1,1 \pm 2,0$ ($p < 0,001$) во влагалище.

Уровень аэробных (факультативно-анаэробных) бактерий во всех группах обследованных женщин, в отличие от анаэробных, не превышал уровень лактобацилл (рис. 3b). Однако у женщин старше 40 лет со сниженным количеством лактобацилл уровень аэробных бактерий во всех исследованиях был вы-

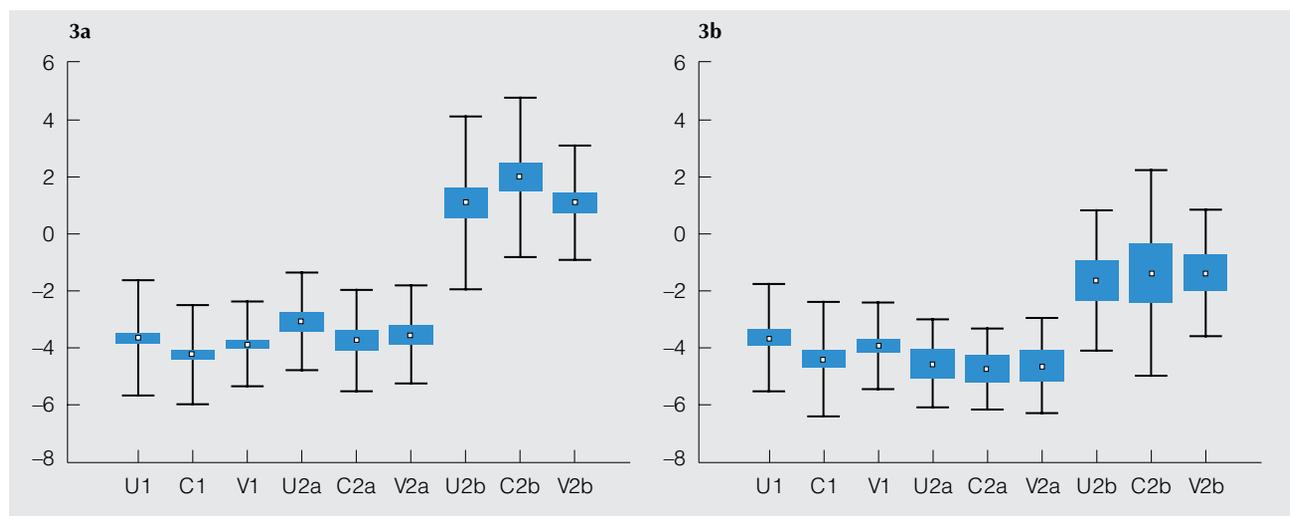


Рис. 3. Средние значения относительного суммарного количества (Lg_{10}) анаэробных (3a) и аэробных (3b) бактерий в трех группах женщин — 1 (моложе 40 лет), 2a (старше 40 лет с преимущественно лактобациллярной биотой), 2b (старше 40 лет со сниженным уровнем лактобацилл) в трех биотопах (U-uretra, C-cervix, V-vagina). Указаны средние значения, стандартные ошибки и стандартные отклонения

ше, чем у женщин моложе 40 лет, и составлял соответственно $-1,6 \pm 2,5$ и $-3,6 \pm 1,9$ ($p < 0,01$) в уретре, $-1,3 \pm 3,6$ и $-4,4 \pm 2,0$ ($p < 0,001$) в цервикальном канале, $-1,3 \pm 2,2$ и $-3,9 \pm 1,5$ ($p < 0,001$) во влагалище. Таким образом, у части женщин старше 40 лет лактобациллы замещаются преимущественно анаэробной бактериальной флорой, хотя количество аэробной (факультативно анаэробной) микрофлоры у этих женщин также увеличивается, но не так значительно, как анаэробной.

Какие анаэробные бактерии/группы бактерий играют ведущую роль в физиологической перестройке микробного спектра в начальный период гормональных перестроек? Оказалось, что наибольшее значение среди анаэробных бактерий в качестве претендентов для замещения лактобацилл у женщин старше 40 лет имели *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp./ Veillonella spp. / Dialister spp.*, *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* и *Eubacterium spp.* (рис. 4). Увеличение количества всех других исследованных анаэробных бактерий было выражено несколько меньше, хотя различия с женщинами моложе 40 лет были достоверными.

По данным проспективных эпидемиологических исследований, средний возраст начала перехода в состояние менопаузы соответствует 45,5—47,5 года [7,8], однако популяционные данные указывают на то, что естественная репродуктивная способность обычно заканчивается в возрасте 39—41 года, а интервал между окончанием фертильности и наступлением менопаузы составляет приблизительно 8—10 лет. [9]. В период пременопаузы происходит постепенное снижение уровня эстрогенов, впоследствии переходящее в резкий дефицит их в периферической крови [10]. Дефицит эстрогенов приводит к прекращению пролиферативных процессов во влагалище, вследствие чего исчезает гликоген, а из влагалищного биоценоза частично или полностью (в зависимости от степени эстрогенного дефицита и возрастных метаболических нарушений) элиминируется основной компонент биоты — лактобациллы [11]. Клинически в период перехода к менопаузе выделяют четыре типа менструальных циклов [12], в том числе регулярные. В настоящем исследовании приблизительно у половины обследованных здоровых женщин старше 40 лет состав урогенитального биоценоза не отличался от биоценоза женщин моложе 40 лет. У другой половины женщин старше 40 лет было обнаружено снижение количества лактобацилл и замещение их на анаэробные бактерии. Можно предположить, что у этих женщин на фоне сохранившейся регулярности менструального цикла уже могла начаться гормональная перестройка в тканях урогенитального тракта, повлекшая за собой изменение характеристик многослойного плоского неорогове-

вающего эпителия, что вызвало физиологические изменения биоты в виде замещения лактобацилл на анаэробные бактерии.

Изменение состава биоты урогенитального тракта может оказаться чувствительной реакцией на гормональные изменения в тканях, а количественное исследование биоты методом ПЦР в реальном времени — новым чувствительным методом диагностики как физиологических, так и патологических изменений.

Выводы

1. Качественный и относительный количественный микробный состав биоценозов уретры, цервикального канала и влагалища у здоровых фертильных женщин практически аналогичен.

2. У здоровых женщин с регулярным менструальным циклом моложе 40 лет и у части женщин старше 40 лет лактобациллы являются основными представителями биоты урогенитального тракта.

3. У здоровых женщин с регулярным менструальным циклом старше 40 лет маркером физиологической гипоестрогении может служить изменение микробного состава урогенитального биоценоза, заключающееся в уменьшении количества лактобацилл и замещении их анаэробными микроорганизмами / группами микроорганизмов, преимущественно *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* и *Eubacterium spp.*

Литература

1. Кубанова А.А., Аковбян В.А., Федоров С.М. и др. Состояние проблемы бактериального вагиноза. Вестник дерматологии и венерологии. 1996; 3:22—26.
2. Klebanoff M.A., Schwebke J.R., Zhang J. et al. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstetric Gynecology*. 2004; 104: 267—272.
3. Hager W.D., McDaniel P.S. Treatment of serious obstetric and gynecologic infections with cefoxitin. *Journal of Reproduction Medicine*. 1983; 28(5): 337—340.
4. Spiegel C.A. Bacterial Vaginosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 1991; 4(4): 485—502.
5. Larsen B, Monif G.R.G. Understanding the bacterial flora of the female genital tract. *Clinical Infections Diseases*. 2001; 32:e69—77.
6. Cauci S., Driussi S., De Santo D. et al. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Vaginal Flora Changes in Peri- and Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002; 40(6): 2147—2152.
7. Li S., Lanuza D., Gulanick M., Penckofer S. et al. Perimenopause: the transition into menopause. *Health Care Women Int* 1996; 17(4): 293—306.
8. Mc Kinlay S.M. Menopause. *Maturitas* 1992; 14:103—115.
9. Frank O., Bianchi P.G., Campana A.J. The end of fertility: age, fecundity and fecundability in women. *Biosocial Sciences*. 1994; 26(3): 349—368.
10. Прилепская В.Н., Царева Н.В. Менопауза: возможности заместительной гормонотерапии. *Русский медицинский журнал*. 1998; 8:501—504.
11. Forsberg J.G. A morphologists approach to the vagina — age-related changes and estrogen sensitivity. *Maturitas*. 1995; 22(Suppl.22): 7—15.
12. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию. Москва: Медицинское информационное агентство. 2001.

ВЛИЯНИЕ ФРАКЦИОННОГО ФОТОТЕРМОЛИЗА НА БИОФИЗИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КОЖИ. ПРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.С. ПАНОВА, Е.И. ГУБАНОВА, Ю.Ю. ДЬЯЧЕНКО, М.Ю. РОДИНА, М.Х. КОЛИЕВА, Е.Е. РУМЯНЦЕВА

Effect of fractional photothermolysis on the skin biophysical parameters. A prospective clinical and instrumental study

O.S. PANOVA, YE.I. GUBANOVA, YU.YU. DIYACHENKO, M.YU. RODINA, M.KH. KOLIYEVA, YE.YE. RUMYANTSEVA

Об авторах:

О.С. Панова — заведующая отделением дерматоонкологии и лазерной хирургии ЦКБ РАН, профессор
Е.И. Губанова — дерматовенеролог, косметолог, главный врач, Центр косметологической коррекции
«Эклан», Клиника превентивной медицины «Валлекс М», г. Москва, к.м.н.

Ю.Ю. Дьяченко — дерматовенеролог, косметолог, Центр косметологической коррекции «Эклан», Клиника превентивной медицины «Валлекс М», г. Москва

М.Ю. Родина — врач-исследователь, Центр косметологической коррекции «Эклан», Клиника превентивной медицины «Валлекс М», г. Москва

М.Х. Колиева — Центр косметологической коррекции «Эклан», Клиника превентивной медицины «Валлекс М», г. Москва

Е.Е. Румянцева — Центр косметологической коррекции «Эклан», Клиника превентивной медицины «Валлекс М», г. Москва

В 12-недельном исследовании по оценке влияния фракционного фототермолиза Sellas на биофизические показатели кожи и клинические признаки фотостарения лица принимали участие 27 женщин в возрасте от 40 до 65 лет. В динамике оценивались увлажненность эпидермиса, трансэпидермальная потеря воды, эластичность и клинические признаки фотоповреждения кожи.

Последовательное проведение 3 процедур фототермолиза оказало положительное влияние на упруго-эластические свойства кожи: показатель кутометрии U достоверно повысился после 3-й процедуры. Значительное улучшение текстуры кожи, уменьшение пигментации и глубины морщин отмечено к 12-й неделе наблюдения.

Таким образом, новая технология фракционного фототермолиза Sellas является эффективной и хорошо переносимой процедурой, включение её в комплексную программу омоложения лица является перспективным направлением в дерматокосметологии.

Ключевые слова: фотостарение, фракционный фототермолиз, корнеометрия, вапометрия, кутометрия, вязко-эластические свойства кожи.

As many as 27 women aged 40–65 were enrolled in a 12-week study to evaluate the effect of fractional photothermolysis on the skin biophysical indices and clinical signs of facial photodegradation. Such indices as epidermis moisture level, transepidermal water loss, elasticity and clinical signs of skin photopathy were assessed dynamically.

According to the study results, a set of three procedures had a positive effect on the skin elasticity: U (cutometry index) reliably increased after the third procedure. The skin texture parameters substantially improved, and pigmentation and wrinkle depth reduced by Week 12 of the follow-up period.

Thus, the new fractional photothermolysis technology (Sellas) is an efficient and well-tolerated procedure. It is recommended to make it a part of the comprehensive face rejuvenation program in cosmetology.

Key words: photodegradation, fractional photothermolysis, corneometry, vapometry, cutometry, viscoelastic skin properties.

Введение

Фотостарение кожи как результат воздействия ультрафиолетового излучения — одна из актуальных проблем, исследование которой уже давно

вышло за рамки косметологии как раздела дерматологии и стало предметом интереса целого ряда научных дисциплин, таких как патофизиология, патоморфология, молекулярная биология, фармакология, биофизика. Клинические признаки фотостарения наблюдаются на фоне естественного процесса возрастного увядания кожи, ускоряя и усугубляя его проявления. При этом морфологиче-

ские изменения кожи отличаются от таковых при биологическом течении процесса старения. Для фотостарения характерно утолщение эпидермиса как проявление защитной реакции (в отличие от его истончения при хронологическом старении) вследствие хронического воздействия ультрафиолетовыми лучами. Кроме того, под влиянием солнечного излучения нарушается процесс созревания кератиноцитов, появляются атипичные кератиноциты, что обуславливает развитие солнечного кератоза, относящегося к предраковым заболеваниям. В результате пролиферации меланоцитов на коже появляются дисхромии и пигментные пятна — солнечное лентиго. Согласно нашим наблюдениям и проведенному эпидемиологическому исследованию в 2009 г. среди российских женщин в возрасте 55—65 лет распространены легкая — 40%, средняя — 48% и выраженная — 12% степени гиперпигментации.

Необходимо отметить, что фотостарение, в отличие от хроностарения, в значительной степени обратимо. Среди современных методов лечения фотостарения наиболее популярны химические пилинги с использованием трихлоруксусной кислоты и фракционный фототермолиз.

Более 10 лет для лечения пигментных проявлений фотостарения и омоложения кожи с успехом используют различные аппаратные методы, основанные на абсорбции света определенной длины волны хромофорами кожи. Новым этапом в омоложении кожи стало появление в 2003 году лазеров (Sellas 1550, Dinopa Inc, Южная Корея), позволяющих проводить фракционный фототермолиз кожи. Метод фракционного фототермолиза обладает многими неоспоримыми преимуществами: безопасностью, малоинвазивностью, простота и удобство использования, возможность создания индивидуальных программ для направленной обработки дефектов лица и тела, комфортность процедуры, непродолжительная реакция кожи в виде эритемы и отека. Среди обширного списка показаний к его применению — нарушения пигментации (мелазма, солнечное и старческое лентиго), устранение мелких и разглаживание глубоких морщин (в том числе в деликатных областях, например, в области верхнего и нижнего века), выравнивание рельефа кожи в области рубцов, расширенных пор. В процессе воздействия Sellas создает в коже микротермальные зоны, окруженные областью фотобиомодуляции, которая содержит большое количество жизнеспособных клеток. Зона фотобиомодуляции окружает зону фотокоагуляции и обладает повышенной клеточной активностью в связи с запуском репаративных процессов в результате температурного воздействия. Индуцированная повреждением ретракция и ремоделирование коллагена в конечном итоге приводят к улучшению структуры и механических свойств межклеточного матрикса дер-

мы, обеспечивая эффект разглаживания морщин и омоложения. В аппарате Sellas используется система «выборочного распределения лучей» — псевдохаотичный процесс формирования микротермальных зон с итоговым равномерным нанесением заданного количества зон на область обработки, что снижает тепловое воздействие на прилежащие ткани и делает процедуру более комфортной для пациента. Такое воздействие менее травматично для ткани, а значит, меньше риск развития нежелательных явлений и быстрее идет процесс восстановления. Большими преимуществами технологии служат хорошая переносимость процедуры, минимальный период реабилитации и возможность индивидуального подхода. По рекомендуемым схемам и нашему опыту работы необходимо от 3 до 6 процедур с интервалом 4 недели. Однако переносимость процедуры и период восстановления после воздействия фракционного фототермолиза еще не была подробно описана в литературе, поэтому целью нашего исследования стала оценка эффективности и переносимости применения технологии фракционного фототермолиза при лечении фотостарения кожи лица. Под эффективностью процедуры мы подразумеваем не только клиническую оценку и самооценку пациентом, но и изменение вязкоэластических и влагоудерживающих свойств кожи (упругости, деформируемости, увлажненности, трансэпидермальной потери воды). Поиск щадящих, но в то же время эффективных, режимов проведения фототермолиза при лечении фотостарения, а также изучение влияния метода на вязкоэластические свойства кожи является актуальным направлением научно-исследовательской работы в дерматокосметологии.

Материал и методы

Тип исследования: открытое проспективное клинико-инструментальное исследование.

Характеристика пациенток

В исследовании приняли участие 27 женщин-добровольцев 40—65 лет (средний возраст $48,1 \pm 7,5$ лет) с признаками фотостарения кожи лица (солнечное лентиго, гиперпигментация, морщины, снижение тургора тканей), отобранные соответственно критериям включения и исключения. Исследование было одобрено Этическим комитетом общества эстетической медицины. Все участницы подписали протокол информированного согласия, составленный в соответствии с принципами GCP (Надлежащая Клиническая Практика) и Хельсинкской декларации по правам человека.

Критерии включения:

- женщины от 40 до 65 лет с явлениями фотоповреждения кожи лица;
- наличие гиперпигментации и других проявлений фотостарения кожи лица;

- наличие средних и глубоких морщин степени > 3 по классификации R. Bazin (Skin aging atlas. Volume 1. Caucasian type. MED'COM publishing, 2007);
- II—IV фототип кожи по классификации Фитцпатрика:

Тип кожи	Обозначение	Реакция на солнце
II	Светлокожий европейский	Обычно сгорает, легкий загар
III	Темнокожий европейский	Иногда сгорает, всегда загорает
IV	Средиземноморский	Редко сгорает, всегда загорает

- отсутствие кожных заболеваний или заболеваний внутренних органов, которые могли повлиять на результаты исследования;
- отказ от загара на период исследования и использование фотозащитных средств на протяжении последующих 3 месяцев;
- согласие на использование в постпроцедурном уходе предлагаемого крема с исключением применения других косметических средств на период исследования.

Критерии исключения:

- беременность, период лактации;
- онкологические заболевания;
- множественные новообразования в зоне предполагаемого воздействия: пигментные невусы, папилломы;
- активная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция;
- склонность к образованию келоидов или гипертрофических рубцов в анамнезе;
- лечение пероральными ретиноидами за последние 6 месяцев;
- прием кортикостероидов, противовоспалительных антигистаминных препаратов или других средств, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на итог исследования;
- острое либо обострение хронического кожного заболевания (витилиго, псориаз, атопический дерматит и др.);
- аутоиммунные заболевания соединительной ткани, ВИЧ, гепатит В или С, хронические заболевания почек;
- проведение процедур омоложения кожи (на уровне ретикулярной дермы) за последние 2—3 месяца;
- аллергическая реакция на местные анестетики (например, крем Эмла 5%).

Материалы исследования:

Оптоволоконный эрбиевый фракционный лазер нового поколения Sellas (компания DINONA Inc., Корея) с длиной волны 1550 нм, очищающее средство, анестезирующий крем Эмла 5% (Astra Zeneca, Швеция), Пантенол-спрей (Шовен Анкерфарм ГмбХ, Германия), увлажняющая успокаивающая сыво-

ротка с гиалуроновой кислотой и экстрактом зеленого чая Phyto Corrective Gel (Skin Ceuticals, США), увлажняющие кремы Toleriane Riche и HydraRecovery (La Roche-Posay, Франция), фотозащитное средство Anthelios XL Fluid Extreme SPF 50+ (La Roche-Posay, Франция).

Сроки проведения:

Исследование проводилось с февраля по май 2009 г.

Протокол проведения процедуры:

Во время процедуры фракционного фототермолиза глаза пациенток закрывали защитными очками. После предварительной очистки кожи и аппликационной анестезии (крем Эмла 5%) пациенткам обрабатывали выбранные зоны (лицо, веки) лазером с заданным режимом работы: 169 ррА/7,5 мДж (без перекрытия зоны) с дополнительным заключительным однократным прохождением Сканер. После процедуры для успокоения кожи и снятия жжения наносились вначале успокаивающая сыворотка с гиалуроновой кислотой и экстрактом зеленого чая (Phyto Corrective Gel, Skin Ceuticals, USA), затем Пантенол-спрей. Для домашнего ухода рекомендовали увлажняющие кремы La Roche-Posay Toleriane Riche (после 1-й процедуры) и HydraRecovery (после 2-й и 3-й процедуры), а также фотозащитное средство Anthelios XL Fluid Extreme SPF 50+.

Всего проводили 3 процедуры фракционного фототермолиза с интервалом 4 недели — в первый день визита (D0/W0) и дважды через каждые 4 недели — W4 и W8 недели визита.

Длительность исследования составляла 12 недель (5 визитов).

Методы исследования:

Инструментальная и клиническая оценка проводилась:

- перед первой процедурой (D0/W0);
- на 3-й день после первой процедуры (D3/W0) (контроль переносимости процедуры);
- перед второй процедурой (W4) (в этот же день проводилась вторая процедура);
- перед третьей процедурой (W8) (в этот же день проводилась третья процедура);
- спустя 4 недели после заключительной процедуры (W12).

Инструментальное обследование (проводилось на каждом визите) включало:

- оценку вязкоэластических параметров кожи лица методом *кутометрии* с помощью диагностического комбайна Монадерм (Monaderm Combined unit CM825®/SM815®/CT580®, Courage + Khazaka, Electronic GmbH, Köln R.F.A., Germany), основанного на широко известном принципе вертикальной деформации. Под действием отрицательного давления кожа слегка всасывается в небольшое отверстие, расположенное на датчике аппарата. Через 3 секунды отрицательное давление прекращается и кожа расслабляется, возвращаясь в исходное поло-

жение. Глубина и скорость всасывания и ослабления кожи фиксируются с помощью оптического сенсора. Результат можно представить в виде графика. Основными показателями кутометрии являются: F — максимальная степень деформация кожи и U — эластичность кожи. Согласно нашим ранее проводимым исследованиям более информативным считается параметр U . Чем он ближе к 100%, тем более эластична кожа;

- оценку степени гидратации кожи методом *корнеометрии* с помощью диагностического комбайна Монадерм (Monaderm Combined unit SM825[®]/SM815[®]/CT580[®], Courage + Khazaka, Electronic GmbH, Köln R.F.A. Germany). В основе метода лежит принцип конденсаторной емкости, согласно которому диэлектрические свойства кожи меняются в зависимости от количества влаги, содержащейся в роговом слое. Максимальное значение корнеометра 100 у. е. Опираясь на собственные данные (более 2000 измерений), мы разработали следующую шкалу увлажненности: ниже 30 у. е. — очень сухая кожа, от 30 до 40 у. е. — сухая кожа, от 40 до 60 у. е. — кожа средней увлажненности, выше 60 у. е. — очень увлажненная кожа;
- оценку *трансепидермальной потери* воды (Transepidermal Water Loss, TEWL) измеряли в г/(м²час) с помощью беспроводного аппарата Vaporimeter SWL4001, Delfin, Great Britain.

В каждый визит все инструментальные измерения проводили пациенткам трижды, в дальнейшем анализе использовали среднее арифметическое трех измерений каждого из параметров.

Клиническая оценка проводилась независимым экспертом, который по предложенным таблицам и шкалам во время каждого визита оценивал состояние кожи лица: выраженность морщин, степень ги-

перпигментации (табл. 1), шероховатость, сияние, однородность тона кожи.

Оценку морщин вокруг глаз и на коже верхней губы осуществляли по классификации R. Bazin (Skin aging atlas. Volume 1. Caucasian type. MED'COM publishing, 2007).

Клиническая оценка шероховатости, сияния и однородности тона кожи лица

При исследовании состояния кожи использовали разработанную нами шкалу визуальной оценки признака.

Фотографирование пациенток осуществляли при каждом визите с помощью зафиксированного на столе фотоаппарата NIKON D100, обеспечивающего стандартное положение фотографируемого при заданном расстоянии и освещенности.

Пациентки вели *дневники*, где описывали состояние кожи после процедуры (жжение, эритема, отек, зуд, стягивание, шелушение). Выраженность симптомов постпроцедурного периода оценивали по 4-балльной шкале: 0 — нет проявлений, 1 — слабо выраженный, 2 — умеренный, 3 — выраженный.

Статистическая обработка. Для обработки данных использовали компьютерную программу SPSS. Данные представляли в виде средних значений \pm ошибка средней ($M \pm m$). Достоверность динамики измеряемых параметров оценивали с использованием Тьюки-теста. Различия между показателями считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование проведено с соблюдением намеченных сроков. В ходе исследования после 3-й процедуры выбыла 1 пациентка.

Основными жалобами большинства пациенток были признаки старения лица: неравномерность тона кожи и ее тусклый цвет, наличие гиперпиг-

Таблица 1

Оценка гиперпигментации кожи

Степень гиперпигментации	Площадь поражения	Тон цвета	Оценка (баллы)
Легкая	От 10% до 25%	Светлый	1
		Умеренный	2
		Темный	3
Средняя	От 35% до 50%	Светлый	4
		Умеренный	5
		Темный	6
Сильная	От 60% до 95%	Светлый	7
		Умеренный	8
		Темный	9

Визуальная оценка сияния кожи**Визуальная оценка шероховатости кожи****Визуальная оценка однородности тона кожи**

ментации, морщины вокруг глаз и периоральные морщины, расширенные поры. Кератомы наблюдали у 2 пациенток, единичные лентиго — у 4 пациенток, множественные лентиго — у 5. У 3 пациенток имелись неглубокие атрофические рубцы постакне. У 2 пациенток накануне была проведена коррекция мимических морщин ботулотоксином (Dysport), у 8 из 27 женщин неоднократно на протяжении последних 5 лет проводились инъекции филлеров на основе гиалуроновой кислоты (Restylane и др.).

Среди пациенток тип кожи лица был оценен как «сухая» у 9 женщин (33,4%), как «комбинированная» — у 10 женщин (37%), 8 женщин (29,6%) имели нормальную кожу. Девять пациенток (33%) считали свою кожу чувствительной, 2 (5, 4%) — очень чувствительной. Тонкая и очень тонкая кожа была у 10 участниц (37%), толстая кожа — у 3 (11,1%), 14 участниц (51,9%) имели нормальную по толщине кожу.

Переносимость процедуры

Переносимость процедуры оценивалась врачом сразу после проведения фракционного фототермолиза и на основании дневников пациентов. Нами отмечено, что пациентки с тонкой кожей были чувствительнее к процедуре (более яркая и продолжительная эритема, более выраженные болезненность и жжение во время лазерного воздействия) и имели более длительное течение постпроцедурного периода. Таким образом, в целом переносимость процедуры фракционного фототермолиза можно оценить как хорошую.

В таблице 2 представлены реакции кожи после лазерного воздействия на основании изучения дневников пациентов.

Постпроцедурный уход

В нашем исследовании все пациенты 2—3 раза в день использовали кремы для сухой чувствительной кожи Toleriane Riche (после 1-й процедуры) и HydraRecovery (после 2-й и 3-й процедуры), обладающие окклюзионными и влагоудерживающими свойствами. Оценка их эффективности проводилась через 4 недели после начала применения.

Кремы Toleriane Rich и Hydra Recovery хорошо переносились, аллергических реакций не наблюдалось. Отмечены увлажняющее и успокаивающее действие их на кожу.

Несмотря на одинаковую комфортность использования тестируемых кремов, большинство опрошенных (63%) отдали предпочтение крему Hydra Recovery, отмечая, что он быстрее восстанавливал кожу после процедуры (16 участниц — 59,3%), лучше устранял стягивание (15 женщин — 55,6%) и сухость кожи (14 участниц — 51,9%). Десять участниц отдали свое предпочтение крему Toleriane Rich (5 с сухой и 5 с нормальной и комбинированной кожей), причем 7 из них имели чувствительную кожу.

Наш клинический опыт и наблюдения за пациентками в этом исследовании показали, что Toleriane Rich лучше подходит для сухого и чувствительного типов кожи, а Hydra Recovery — для нормального и комбинированного типов кожи.

Таблица 2

Реакции кожи на процедуру

Симптом	Степень выраженности
Жжение	сохранялось в течение первых суток после процедуры
Эритема	максимальная выраженность наблюдалась сразу после процедуры, сохранялась от нескольких часов до суток, разрешалась в течение 2–3 дней
Отек	максимальная выраженность наблюдалась на 2-е сутки после процедуры, разрешался к 3-му дню
Зуд	в среднем начинался с 2-го дня после проведения процедуры и длился до 5 дней
Стягивание	максимальная выраженность наблюдалась в течение первых суток после процедуры, незначительное стягивание сохранялось 3 дня, у 1 пациентки с тонкой сухой и чувствительной кожей — 11 дней
Шелушение	отмечалось со 2–3 дня и длилось до 4–6 дней, в 2 случаях у пациенток старше 60 лет с тонкой и чувствительной кожей — до 14 дней

Нежелательные явления и побочные эффекты

В ходе проводимого исследования серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. После первой процедуры у 3 из 27 пациенток (11%) отмечалось обострение герпетической инфекции (периоральная область, область правой щеки), по поводу чего они получали 5-дневный курс лечения препаратом Зовиракс внутрь и наружно.

По нашему многолетнему опыту после проведения пилингов 70% гликолевой кислотой или 15–25% ТСА проявления герпеса наблюдались в 8–10% случаев.

Оценку результатов фракционного термолиза врач и пациент проводили с использованием международной шкалы Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS).

Оценка пациентками проведенных процедур показала, что большинство из них были довольны результатом: 3 (8%) оценили результат на 3 балла, 20 (80%) — на 2 балла, 3 (12%) — на 1 балл. Оценка процедуры врачом практически совпала с мнением самих пациенток: 3 (12%) — на 3 балла, 19 (73%) — на 2 балла, 4 (15%) — на 1 балл (рис. 1).

Большинство пациенток (15 из 27), оценившие результат лечения как хороший, выразили желание продолжить цикл процедур. Эффект омоложения

и улучшение текстуры кожи были отмечены нами уже после 2-й процедуры, но опыт работы показал, что наилучший клинический результат при щадящих режимах работы (100–169 ррА/5–10 мJ) достигается после 4 процедур.

Инструментальная оценка

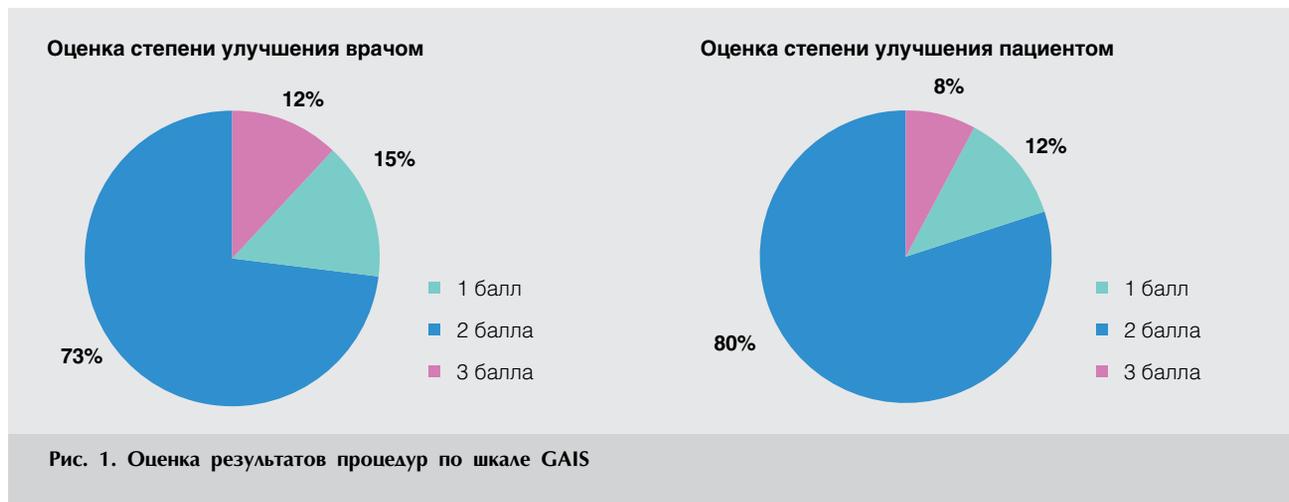
Проведенное исследование показало, что упругоэластические свойства кожи после процедур улучшились. По данным кутометрии (параметру U), отражающему эластичность кожи, в скуловой области нами выявлены достоверные различия между исходным значением показателя и его значением на двенадцатой неделе наблюдения ($p < 0,05$).

Согласно данным корнеометрии пациентки имели хороший исходный уровень увлажненности кожи и проведенный курс фракционного фототермолиза не оказал на него отрицательного влияния. Субъективно многие пациентки отмечали после процедуры кратковременную сухость кожи, небольшое мелкопластинчатое шелушение кожи. Внешне это сопровождалось в некоторых случаях транзиторным «бронзовым оттенком» кожи. Все эти эффекты рассматривались нами как нормальное явление после лазерного воздействия. К 12-й неделе показатели корнеометрии и транс-

Таблица 3

Шкала GAIS

Балл	Оценка врачом	Оценка пациентом
3	Оптимальный косметический результат для данного пациента	Полностью удовлетворен результатом
2	Значительное улучшение, но не полная коррекция	Доволен результатом, но хочется немного улучшить
1	Улучшение, но необходима дополнительная коррекция	Улучшение незначительное, желательна дополнительная коррекция
0	Нет изменений, состояние такое же, как до процедуры	Без изменений
-1	Ухудшение по сравнению с исходным состоянием	Состояние хуже, чем до проведения процедуры



эпидермальной потери влаги (TEWL) статистически значимо не изменились (табл. 4). Благодаря правильно выбранному постпроцедурному уходу все пациенты отметили комфортность периода восстановления.

Клиническая оценка

При анализе результатов клинической оценки до и после процедур было отмечено, что глубина периорбитальных и периоральных морщин после 2-й процедуры фракционного фототермолиза имела тенденцию к уменьшению ($0,05 < p < 0,1$), а после 3-й процедуры статистически значимо уменьши-

лась (табл. 5). После 3-й процедуры гиперпигментация достоверно уменьшилась, а равномерность тона кожи, шероховатость и сияние кожи достоверно увеличились ($p < 0,05$). Заметное улучшение показателей текстуры кожи, по мнению врачей и пациенток, наблюдалось уже после 2-й процедуры.

Кроме того, после фототермолиза нами отмечены уменьшение пористости кожи (у 5 пациенток), выравнивание атрофических рубцов постакне (у 4 пациенток), лифтинг верхнего века у 2 пациенток. Лентигиозные пятна значительно посветлели, но не исчезли.

Таблица 4

Показатели корнеометрии, вапометрии и кутометрии

Область измерения	Исходно	D3/W0	W4	W8	W12 (через 4 недели после 3-й процедуры)
Корнеометрия					
Скуловая область	75,74 ± 10,00	68,42 ± 11,23	69,26 ± 9,35	69,42 ± 7,76	78,35 ± 5,97
Периоральная область	48,39 ± 10,41	50,58 ± 9,21	42,46 ± 12,99	47,08 ± 8,44	54,06 ± 10,28
Вапометрия					
Скуловая область	16,91 ± 5,22	20,92 ± 8,67	19,76 ± 15,45	14,82 ± 3,64	13,14 ± 2,81
Периоральная область	22,19 ± 4,10	26,36 ± 6,59	28,59 ± 15,73	23,69 ± 6,12	18,41 ± 3,40
Кутометрия					
<i>F</i>					
Скуловая область	76,50 ± 13,53	74,69 ± 10,20	79,86 ± 8,83	74,31 ± 14,99*	72,79 ± 9,46**
Периоральная область	85,43 ± 26,63	85,00 ± 16,60	81,36 ± 19,61	84,85 ± 22,30	74,64 ± 10,65
<i>U</i>					
Скуловая область	48,29 ± 8,54	61,31 ± 7,36	55,29 ± 6,52	57,38 ± 8,96*	69,93 ± 9,38**
Периоральная область	67,29 ± 10,24	75,00 ± 12,48	67,71 ± 12,14	69,69 ± 10,96	79,07 ± 10,16

* Статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением показателя.

** Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между показателями W8 и W12.

Таблица 5

Показатели клинической оценки кожи лица

Клинические признаки фотостарения кожи	День 0 (до 1-й процедуры)	День 3-й	Через 4 недели (до 2-й процедуры)	Через 8 недель (до 3-й процедуры)	Через 12 недель (через 4 недели после 3-й процедуры)
Глубина периорбитальных морщин	3,36 ± 1,08	3,15 ± 1,21	3,14 ± 1,17	2,5 ± 0,65*	2,21 ± 0,43**
Глубина периоральных морщин	2,71 ± 1,27	2,54 ± 1,39	2,43 ± 1,34	1,64 ± 1,39*	1,36 ± 0,84**
Гиперпигментация кожи	4,50 ± 1,40	4,38 ± 0,96	3,64 ± 1,82	3,00 ± 1,57**	2,07 ± 1,49
Равномерность тона кожи	5,36 ± 1,69	4,15 ± 1,46	6,21 ± 1,53	7,14 ± 1,35**	7,93 ± 1,07
Шероховатость кожи	6,71 ± 1,49	4,77 ± 1,24	7,71 ± 1,14	8,36 ± 0,84**	8,71 ± 0,61
Сияние кожи	6,43 ± 1,87	5,38 ± 2,02	6,79 ± 1,67	7,71 ± 0,73**	8,29 ± 0,47

* Выявлена тенденция к уменьшению показателя ($0,05 < p < 0,1$) по сравнению с показателем до лечения (до 1-й процедуры).** Статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с показателем до лечения (до 1-й процедуры).

Практические рекомендации

Исходя из полученных клинико-инструментальных данных и анализа дневников пациенток о переносимости процедуры, мы рекомендуем использовать соотношение плотность/энергия микроручей 169 pPA/7,5 mJ, которая, по нашему опыту, является оптимальной для лечения фотостарения кожи лица. Однако женщинам старше 60 лет, а также женщинам с тонкой и чувствительной кожей лучше подбирать более щадящий режим, например 100 pPA/5—7,5 mJ. Число процедур должно быть не менее 3 с интервалом 4 недели. В постпроцедурном уходе целесообразно назначать увлажняющие кремы на основе силикона, позволяющие обеспечить достаточную окклюзию, которая будет препятствовать трансэпидермальной потере воды. Наличие в составе реабилитационных средств антиоксидантов (вит. А, Е, В₅ и ненасыщенных жирных кислот) положительно влияет на репаративные процессы кожи после обработки лазером. Фотозащитные средства необходимо применять не менее 3 месяцев после окончания процедур.

При комплексном подходе и планировании последовательности процедур в лечении возрастных изменений лица применение ботулотоксина и филлеров следует назначать после фракционного фототермолиза, как и в случае использования CO₂-лазера.

Заключение

Таким образом, процедуры фракционного фототермолиза дают не только видимый эстетический результат, но и оказывают положительное влияние на биомеханические свойства кожи, достоверно повышая показатели ее эластичности и сохраняя высокий уровень увлажненности.

По нашему мнению, благоприятное воздействие на влагоудерживающие свойства кожи в постпроцедурном периоде оказывают кремы с окклюзивным эффектом (на основе силикона, антиоксидантов и ненасыщенных жирных кислот), которые следует назначать не менее двух раз в день на протяжении цикла процедур.

Эффект омоложения и улучшение текстуры кожи (выравнивание тона кожи, уменьшение площади и интенсивности очагов гиперпигментации, придание коже гладкости и сияния) отмечается уже после 2-й процедуры фототермолиза.

Полученные в ходе исследования результаты дают нам основание утверждать, что фракционный фототермолиз с использованием аппарата Sellas является безопасным и эффективным методом лечения фотостарения кожи. Включение новой технологии в комплексные программы омоложения и лечения косметических недостатков кожи является перспективным направлением в дерматокосметологии.

Литература

1. Дьяченко Ю.Ю., Губанова Е.И., Родина М.Ю., Бодров Я.В., Румянцева Е.Е., Колиева М.Х. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения двух различных плотностей энергии для омоложения кожи рук на фракционном лазере Sellas. — Вестник эстетической медицины. 2009; т. 8, № 4. Стр. 29—37.
2. Марголина А. Фотостарение кожи — профилактика и лечение. Косметика и медицина. 2001; 2(21):44—53.
3. Панова О.С., Санчес Е.А., Чуб С.Г. Фракционный фототермолиз — новое поколение лазерных технологий в эстетической медицине. — Научно-практическая конференция «Антивозрастная и восстановительная медицина» — 16—17 октября 2008 г. Стр. 67—68.
4. О.С. Панова, Е.И. Губанова, Н.Г. Лапатина, Е. Эрнандес, А. Шарова. Современные методы оценки гидратации биомеханических свойств кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2009; 2: стр. 80—87.

5. Румянцева Е.Е., Губанова Е.И., Колиева М.Х. Малоинвазивные методики в омоложении периорбитальной зоны. — VIII Международный конгресс по эстетической медицине им.Евгения Лапутина. — 11—15 февраля 2009 г. Стр. 103—104.
6. Тимофеев Г. Диагностика и коррекция нарушений барьерной функции кожи при проведении химических пилингов. Пилинги. 2009; 2: стр. 30—38.
7. Эрнандес Е., Пономарев И., Ключарева С. Современные пилинги. ИД «Косметика и медицина». 2009. Стр. 109—122.
8. Pierre Agache, Philippe Humbert Measuring the Skin. Springer, 2004.
9. Jean-Paul Ortonne, Ronald Marks Photodamaged Skin. Martin Dunitz Ltd, 1999.
10. Cheryl M.Burgess Cosmetic Dermatology. Springer, 2005.
11. Jean-Luc Leveque Cutaneous Investigation in Health and Disease. Marcel Dekker, INC. New York and Basel, 1989.
12. Bazin R., Doublet E. Skin Aging Atlas. Volume 1. Caucasian type. MED'COM publishing, 2007.
13. Chungbuk National University. Analysis of Fractional Photothermolytic effect of Sellas Laser Device. CBNU LARK REPORT 2008.1.21.
14. Dieter Manstein, R Anderson, et al. Fractional Photothermolysis. Lasers in Surgery and Medicine 2004; 34:426—438.
15. Kligman L.H. Photoaging. Manifestation, prevention and treatment. Clin Geriatr Med 1989; 5(1): 235—251.
16. Kligman L.H., Kligman A.M. The nature of photoaging: its prevention and repair. Photodermatology 1986; 3:215—217.
17. Dover J.S., Hruza G.J. Laser skin resurfacing. Semin Cutan Med Surg 1996; 15(3): 177—188.

НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ «ГИДРОБАЛАНС» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ГИДРАТАЦИИ КОЖИ

Е.И. ГУБАНОВА, Ю.Ю. ДЬЯЧЕНКО, М.Ю. РОДИНА, М.Х. КОЛИЕВА

Brand-new Hydrobalance technology on the basis of stabilized hyaluronic acid for long-term skin hydration

YE.I. GUBANOVA, YU. YU. DIYACHENKO, M. YU. RODINA, M. KH. KOLIYEVA

Об авторах:

Е.И. Губанова — дерматовенеролог, косметолог, главный врач, к.м.н.

Ю.Ю. Дьяченко — дерматовенеролог, косметолог

М.Ю. Родина — врач-исследователь

М.Х. Колиева — дерматовенеролог, косметолог, к.м.н.

Клиника превентивной медицины «Валлекс Мед», г. Москва

В проспективном клинико-инструментальном исследовании оценены эффективность и переносимость применения препарата стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения (NASHA) Restylane Vital Light для омоложения периорбитальной, периоральной зоны лица и шеи у женщин в возрасте 40—65 лет.

Проведенное исследование показало, что процедура «гидробаланс» (трехкратное введение NASHA 12 мг/мл) дает видимый эстетический результат разглаживания морщин и оказывает положительное влияние на биомеханические свойства кожи, повышая ее увлажненность и эластичность. Среди нежелательных явлений отмечены экхимозы и временные отеки периорбитальной зоны.

Новая технология «гидробаланс» является перспективным направлением лечения и профилактики инволюционных изменений кожи с нарушением гидробаланса.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, вязкоэластические свойства кожи, пролонгированная гидратация кожи, процедура «гидробаланс», ревитализация кожи, корнеометрия, кутометрия.

The goal of this prospective clinical and instrumental study was to evaluate the efficacy and tolerability of Restylane Vital Light, a non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA), for rejuvenation of the periorbital and perioral facial and neck area in women aged 40-65.

According to the study results, a triple injection of NASHA (Hydrobalance procedure) produces a visible esthetic result (smoothing wrinkles) and has a positive effect on the skin biomechanical properties improving its moisture level and elasticity (there were statistically significant changes in the cutometry and corneometry indices, $p < 0.05$). Temporary edemas in the periorbital area were recorded as side effects.

The brand-new Hydrobalance technology is a promising method of treatment and prevention of involution skin changes accompanied with water balance affections.

Key words: hyaluronic acid, viscoelastic skin properties, long-term skin hydration, Hydrobalance procedure, skin revitalization, corneometry, cutometry.

Введение

Процедуры мезотерапии и ревитализации кожи широко известны и практически ежедневно применяются в практике. В протоколах коррекции возрастных изменений кожи все чаще используются препараты на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (ГК). Отличием последней от нестабилизированной ГК (процедура «биоревитализации») является пролонгированная гидратация кожи, доказанные улучшение вязкоэластических свойств кожи и стимуляция неоколлагеногенеза. Эти фено-

мены были показаны в ряде научных работ на примере NASHA (1, 2, 3, 4, 5).

В настоящее время выделяется группа Vital, куда входят 3 препарата с минимальной вязкостью — Restylane Touch, Restylane Vital и Restylane Vital Light (6). Использование препаратов данной группы в комплексе представляет собой новую концепцию ревитализации кожи и позволяет оптимизировать результаты контурной пластики (7). Идея создания нового препарата Light биотехнологами компании Q-MED (Швеция) связана с необходимостью деликатного подхода к тонкой и обезвоженной коже. Restylane Vital Light — стерильный гель, содержащий 12 мг/мл стабилизированной ГК (NASHA) в физиологическом растворе. Среди показаний к применению препарата — тонкая, сухая и дегидратированная ко-

жа (после пилинга, воздействия лазером), лечение и профилактика фотостарения, омоложение деликатных областей — периорбитальной, периоральной зон, шеи, декольте, кистей, коррекция рубцов постакне, а также пролонгация действия филлеров группы Restylane. Препарат выпускается как готовый к использованию шприц-инжектор для однократного применения в объеме 2 мл, а также в стандартном шприце объемом 1 мл. Инжектор разработан с целью облегчения для практикующих врачей процедуры множественных точных и дозированных инъекций по 0,01 мл на каждый вкол (7).

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости новой технологии «гидробаланс» с использованием препарата Restylane Vital Light. Эффективность определялась на основании изменений вязкоэластических свойств кожи, опроса пациентов и мнения врача.

Тип исследования: открытое проспективное клинико-инструментальное.

Длительность исследования: апрель — август 2009 г.

Материалы и методы

Характеристика пациенток

В 12-недельном исследовании приняли участие 22 женщины в возрасте от 40 до 64 лет (средний возраст 49 лет) с признаками возрастных изменений кожи лица и наличием морщин в периорбитальной и периоральной зонах и в области шеи, отобранные соответственно критериям включения и исключения. Исследование было одобрено местным этическим комитетом клиники. Все добровольцы подписали информированное согласие, составленное в соответствии с принципами GCP и Хельсинкской декларации по правам человека.

Критерии включения:

- женщины старше 40 лет со 2—4 степенью старения области век, губ и шеи по классификации R.Bazin (8);
- письменное информированное согласие пациентки на проведение процедуры;
- отсутствие у участницы исследования каких-либо кожных заболеваний или заболеваний внутренних органов, которые могли бы повлиять на результаты исследования или вызвать аллергическую реакцию.

Критерии исключения:

- непереносимость гиалуроновой кислоты;
- наличие перманентного филлера в коже лица;
- беременность, лактация;
- отягощенный аллергоанамнез, аллергия на анестетики (в т. ч. крем ЭМЛА 5%);
- активная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция в месте предполагаемой инъекции;
- тяжелые соматические заболевания в стадии обострения и/или аутоиммунные заболевания, коллагенозы;

- инфекционные заболевания (гепатиты, ВИЧ, сифилис);
- склонность к формированию келоидных и гипертрофических рубцов;
- прием антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных средств, пероральных ретиноидов;
- любые косметические процедуры и инъекции (филлеры, импланты) в периоральной области в течение 6 месяцев до включения в исследование;
- перенесенные пластические операции, механическая дермабразия и глубокие и срединные пилинги в течение 6 месяцев до предполагаемой процедуры.

Материалы исследования:

- Restylane Vital Light 2,0 мл с инжектором;
- Restylane Vital Light 1,0 мл без инжектора;
- очищающее средство;
- анестезирующий крем Эмла 5% (AstraZeneca);
- сыворотка MesoK+Arnika Aesthetic Dermal (Испания).

Ход исследования

Длительность исследования составила 12 недель, 5 визитов пациенток-участниц. После предварительной аппликационной анестезии (кремом Эмла 5%) пациенткам была проведена процедура интрадермального введения Restylane Vital Light трижды с интервалом в 3 недели — в первый день визита (W0), через 3 (W3) и 6 недель (W6). В 1-ю (W0) и 2-ю процедуры (W3) общий объем введенного препарата составил 2 мл (0,7 мл — в периорбитальной и скуловой области, 0,3 мл — в области над верхней губой и 1 мл — в области шеи), во время 3-й процедуры (W6) — 1 мл стабилизированной гиалуроновой кислоты (0,5 мл — в области лица, 0,5 мл — в области шеи). После процедуры и в качестве домашнего ухода в местах инъекций пациенты использовали сыворотку MesoK+Arnika Aesthetic Dermal (Испания) с целью профилактики возможных постинъекционных экхимозов.

Инструментальная, клиническая оценка и фотографирование проводились 4 раза:

- перед первой процедурой (W0);
- на 6-й неделе (W6) — перед третьей процедурой;
- на 9-й неделе (W9) — спустя 3 недели после последней процедуры;
- на 12-й неделе (W12) — спустя 6 недель после 3-й процедуры.

Методы исследования

1. Инструментальные исследования (9).

1.1. Оценку вязкоэластических свойств кожи проводили методом *кутометрии* с использованием диагностического комбайна Монадерм (Monaderm Combined unit CM825®/SM815®/CT580®, Electronic GmbH, Köln R.F.A., Germany), основанном на принципе вертикальной деформации. Под действием отрицательного давления кожа слегка всасывается

в небольшое отверстие, расположенное на датчике аппарата. Через 3 секунды отрицательное давление прекращается, кожа расслабляется, возвращаясь в исходное положение. Глубина и скорость всасывания и расслабления кожи фиксируется с помощью оптического сенсора. Результат можно представить в виде графика. Основными показателями кутометрии являются: F — максимальная степень деформации кожи и U — эластичность кожи. По нашим наблюдениям и результатам ранее проведенных исследований, более информативным является параметр U . Чем его значения ближе к 100, тем больше эластичность кожи.

1.2. Оценку степени гидратации кожи осуществляли методом *корнеометрии* с помощью диагностического комбайна Монадерм (Monaderm Combined unit CM825®/SM815®/CT580®, Courage + Khazaka, Electronic GmbH, Köln R.F.A. Germany). В работе этого прибора используется принцип конденсаторной емкости, поскольку диэлектрические свойства кожи меняются в зависимости от количества влаги, содержащейся в роговом слое. Мы произвольно выбрали следующую шкалу оценки:

- ниже 30 у. е. — очень сухая кожа,
- от 30 до 40 у. е. — сухая кожа,
- от 40 до 60 у. е. — кожа средней увлажненности,
- выше 60 у. е. — очень увлажненная кожа.

В каждый визит все инструментальные измерения проводились пациенткам трижды, при дальнейшем анализе вычисляли среднее арифметическое значение трех измерений каждого из параметров.

2. Фотографирование.

Фотографирование осуществляли с помощью фотоаппарата NIKON D100, пациента располагали на столе с помощью фиксации, обеспечивающей стандартное положение фотографируемого при заданном расстоянии и освещенности.

3. Клиническая оценка проводилась независимым врачом и самими пациентами по шкале GAIS во время последнего визита.

4. Анкетирование.

В конце исследования после завершения курса процедур пациентам предлагали оценить качество кожи по параметрам упругости и увлажненности, отметить, насколько изменилось количество морщин в области век, шеи и над верхней губой, а также ответить, оправдались ли ожидания от процедуры и намерена ли пациентка повторять лечение с помощью данного препарата. Пациенток, проходивших ранее курс ревитализации препаратом Restylane Vital, просили сравнить эффект от процедур Restylane Vital и Restylane Vital Light.

5. Статистическая обработка данных.

Для статистической обработки данных использовали статистическую программу SPSS v.13.0. Данные представляли в виде средних значений \pm ошибка средней ($M \pm m$). Достоверность динамики измеряемых параметров оценивали с использованием тьюки-теста. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая оценка.

Исследование проведено с соблюдением намеченных сроков. Две пациентки выбыли из исследования. Оценку результатов врач и пациентки проводили на основании международной оценочной шкалы GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) (табл. 1).

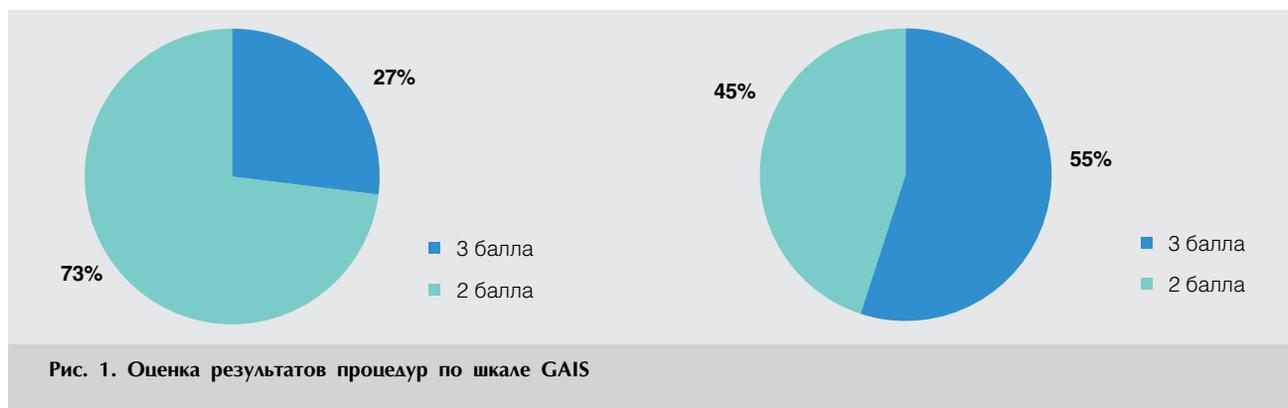
Оценка пациентками проведенных процедур показала, что большинство из них были удовлетворены результатом (средний балл по GAIS 2,55): 12 пациенток (55%) оценили результат на 3 балла, 10 женщин (45%) — на 2 балла. Оценка процедуры врачом незначительно отличалась от мнения пациенток (средний балл по GAIS 2,27): в 6 случаях (27%) — на 3 балла, в 16 случаях (73%) — на 2 балла.

16 пациенток из 22 (72,7%) отметили, что кожа в периорбитальной области стала более упругой, 18 (81,8%) — более увлажненной, у 18 (81,8%) женщин уменьшились морщины вокруг глаз. В области шеи и над верхней губой сокращение морщин от-

Таблица 1

Шкала GAIS

Балл	Оценка врачом	Оценка пациентом
3	Оптимальный косметический результат для данного пациента	Полностью удовлетворен результатом
2	Значительное улучшение, но не полная коррекция	Удовлетворен результатом, но хотелось бы немного улучшить
1	Улучшение, но необходима дополнительная коррекция	Улучшение незначительное, желательна дополнительная коррекция
0	Нет изменений, состояние такое же, как до процедуры	Без изменений
-1	Ухудшение по сравнению с исходным состоянием	Состояние хуже, чем до проведения процедуры



метили 19 (86,4%) пациенток. 20 из 22 (90,9%) ответили, что кожа шеи и периоральной области стала более увлажненной, а 20 (90,9%) и 21 (95,5%) соответственно — более упругой.

Большинство пациенток (86,4%) подтвердили, что результат процедур полностью оправдал их ожидания, кроме того, 21 пациентка (95,5%) из 22 хотела бы повторить или продолжить курс лечения. Следует отметить, что 5 пациенток, получавших ранее процедуры «гидрорезерв» с Restylane Vital, равноценно оценили эффективность процедуры «гидробаланс» с новым препаратом Restylane Vital Light.

Инструментальная оценка

При анализе полученных данных после 2-й процедуры выявлено статистически значимое улуч-

шение увлажненности кожи во всех исследуемых областях (в периорбитальной, периоральной областях и в области шеи) по сравнению с исходным состоянием. Анализ данных кутометрии показал, что эластические свойства кожи периоральной области и области шеи также улучшились по наиболее информативному параметру U. Получены достоверные различия ($p < 0,05$) между исходными значениями U в периоральной области и показателями на 6-й неделе исследования, а также между показателями исследования на 12-й неделе и 9-й неделе. Эластичность кожи шеи также значимо возросла к 9-й неделе (через 3 недели после третьей процедуры) по сравнению с исходным значением.

Показатели корнеометрии и кутометрии приведены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели корнеометрии и кутометрии (условные единицы)

	Исходно	6-я неделя (W6) — перед 3-й процедурой	9-я неделя (W9)	12-я неделя (W12)
Корнеометрия				
Периорбитальная область	59,87 ± 10,90	77,81 ± 7,61*	77,98 ± 9,49	81,57 ± 6,83
Периоральная область	43,68 ± 7,69	60,53 ± 10,32*	55,65 ± 11,16	57,67 ± 9,81
Шея	51,99 ± 12,31	67,78 ± 8,33*	61,97 ± 12,25	65,86 ± 10,03
Кутометрия				
<i>F</i>				
Периорбитальная область	76,55 ± 18,56	78,41 ± 16,46	75,95 ± 18,04	71,86 ± 16,41
Периоральная область	70,36 ± 18,59	74,00 ± 13,92	69,64 ± 7,78	69,27 ± 13,08
Шея	112,27 ± 16,35	110,77 ± 13,05	106,73 ± 15,01	102,32 ± 27,03
<i>U</i>				
Периорбитальная область	57,45 ± 12,12	65,73 ± 9,18	60,77 ± 13,89	61,14 ± 12,04
Периоральная область	67,95 ± 7,64	76,82 ± 6,43*	76,82 ± 8,84	82,45 ± 3,67**
Шея	72,91 ± 14,12	80,23 ± 11,37	82,82 ± 10,75*	82,09 ± 9,58

* Статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями.

** Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между показателями W9 и W12.

Нежелательные явления и побочные эффекты

В ходе проводимого исследования серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. В целом переносимость процедур можно оценить как хорошую. В постпроцедурном периоде у 13 пациенток (60%) наблюдали экхимозы, у 6 больных (27%) — отечность в периорбитальной области. Как правило, эти явления регрессировали в течение 7—10 дней. Однако в 3 случаях экхимозы держались до 14 дней, отечность (в области нижнего века у 3 пациенток с тонкой сухой кожей, склонной к отекам) — до 3 недель, что, на нашему мнению, связано с индивидуальными анатомическими особенностями этой зоны, морфотипом лица и/или избыточным для данных пациенток объемом введенного препарата.

Обсуждение

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости проведения процедуры «гидробаланс». Новая технология «гидробаланс» с использованием Restylane Vital Light направлена на лечение возрастной, сухой и средней увлажненности кожи, баланс ГК в которой нарушен. Согласно полученным нами данным эстетический результат, отмеченный пациентами и врачами (средний балл по GAIS 2,55), а также повышение показателей увлажненности и эластичности кожи свидетельствуют о высокой эффективности процедуры. Отсутствие осложнений и хорошая переносимость инъекций подтверждают безопасность процедуры. Согласно анкетированию 21 из 22 участниц хотела бы повторить курс ревитализации данным препаратом.

В ходе наблюдений за пациентками мы отметили, что женщины с «сосудистым» морфотипом являются группой риска по инъекционным методикам. Учитывая их склонность к экхимозам и отечности, при подготовке к процедуре им следует рекомендовать сосудукрепляющие средства как внутрь, так и наружно (препараты на основе арники, витамина С, К, рутина), продолжая терапию и в постпроцедурный период (11). Кроме того, в течение 3—7 дней пациенткам необходимо проводить самомассаж зон введения препарата, ограничить посещение бани, сауны, солярия и пребывание под прямыми солнечными лучами. Такого рода ограничения позволяют избежать возможные осложнения в постпроцедурный период.

Клинический опыт и проведенное нашими европейскими коллегами исследование по применению

Restylane Vital Light согласуются с полученными нами данными и свидетельствуют о высокой эффективности препарата (3).

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование дает основание полагать, что использование новой технологии «гидробаланс» с применением NASHA 12 мг/мл является безопасным и эффективным методом лечения возрастных изменений кожи лица, в том числе деликатных областей. Включение нового препарата на основе ГК в программу лечения дегитратированной кожи и комплексного омоложения представляет собой дополнительную возможность не только улучшить вязкоэластические свойства кожи, но и оптимизировать результаты контурной пластики, стимулируя синтез коллагена (1, 2).

Литература

1. Wang F, Garza L.A., Kang S., et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol.* 2007; 143:155—163.
2. Kerscher M., Bayrhammer J., Reuther T. Rejuvenating influence of a stabilized hyaluronic acid-based gel of nonanimal origin on facial skin aging. *Dermatol. Surg.* 2008; 34, 5: 720—726.
3. Губанова Е., Чайковская Е. Интрадермальные инъекции гиалуроновой кислоты: возможные эффекты формирования клинических эффектов (обзор литературы). *Инъекционные методы в косметологии.* 2009 № 1; стр. 20—30.
4. Эрнандес Е.И., Губанова Е.И., Парсагашвили Е.З., Пономарев И.В., Ключарева С.В. Методы эстетической медицины в косметологии: инъекционные методы эстетической коррекции, пилинги. М.: ООО «ИД «Косметика и медицина», 2010, стр. 32—56.
5. Эрнандес Е.И. Новая косметология, том 2, М.: ООО «Фирма Клавель», 2007, стр. 222—246.
6. Губанова Е., Румянцева Е., Колиева М., Чернышова М. Импланты интрадермальные. *Медицинская технология.* — Рестлайн, 2007.
7. Губанова Е.И., Дьяченко Ю.Ю., Родина М.Ю., Колиева М.Х., Румянцева Е.Е., Чернышова М.П. Новая процедура «гидробаланс» для пролонгированной гидратации кожи. *Материалы I Международного форума Валлекс М. Междисциплинарный подход в эстетической медицине.* 2009, стр. 22—23.
8. Bazin R. Skin aging atlas. Volume 1, Caucasian type. MED'COM publishing, 2007.
9. Панова О.С., Губанова Е.И., Лапатина Н.Г., Эрнандес Е., Шарова А.А. Современные методы оценки гидратации и биомеханических свойств кожи. — *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009. № 2. С. 80—87.
10. Губанова Е.И., Лапатина Н.Г., Шарова А.А. Изменения биомеханических параметров губ и периоральной области после контурной пластики — *Вестник дерматологии и венерологии.* 2008. № 6. С. 99—108.
11. Родина М.Ю., Губанова Е.И., Дьяченко Ю.Ю. Особенности морфотипов старения российских женщин. *Материалы I Международного форума Валлекс М. Междисциплинарный подход в эстетической медицине.* 2009, стр. 22—23.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН-3-ГАЛЛАТА ПРИ МИКРОДЕРМАБРАЗИИ

З.Р. ХИСМАТУЛЛИНА

Administration of epigallocatechin-3-gallate for microdermabrasion

Z.R. KHISMATULLINA

Об авторе:

З.Р. Хисматуллина — главный дерматовенеролог Башкортостана, проф. и зав. кафедрой дерматовенерологии Башкирского медицинского университета, д.м.н.

Обоснование исследования. Эпигаллокатехин-3-галлат (ЭГКГ), как было ранее продемонстрировано, обладает способностью ускорять формирование коллагенового матрикса и в то же время препятствовать чрезмерному синтезу коллагена при заживлении ран. Кроме того, ЭГКГ является одним из сильнейших антиоксидантов и способен ингибировать циклооксигеназу-2, что в целом является основанием для изучения возможности его применения после процедур дермабразии в качестве противовоспалительного средства, а также для профилактики патологического рубцевания. Материал и методы. В исследование были включены 40 женщин, которые составили 2 группы (21 пациентка в группе, получавшей лечение гелем «эгаллохит», содержащим 10% ЭГКГ, и 19 пациенток в группе, получавшей лечение кремом «пантодерм», содержащим 5% декспантенола). Препараты наносились 2 раза в день в течение 50 дней. Дермабразия выполнялась в 1, 12 и 24-й дни. Пациентки проходили обследование на 3, 15, 27, 36 и 60-й дни лечения. Каждая из них заполняла вопросник об интенсивности боли и зуда кожи лица. Производилось измерение влажности, жирности и пигментации кожи лица, а также количества и глубины морщин. На первом и последнем визите независимым экспертом проводилась оценка общего индекса фотостарения кожи. Результаты. Как до, так и после лечения между группами не обнаружено статистически значимых различий по числу и глубине морщин, интенсивности и длительности боли и зуда кожи лица, а также величине индекса фотостарения кожи. Выводы. ЭГКГ (10% гель «эгаллохит») обладает такой же эффективностью в качестве средства защиты кожи после процедур микродермабразии, как и традиционно применяемые препараты (5% крем с декспантенолом).

Ключевые слова: дермабразия, кожа, пилинг, эпигаллокатехин, декспантенол.

Rationale of the study. As previously demonstrated, epigallocatechin-3-gallate (EGCG) accelerates the formation of the collagenous matrix and at the same time prevents any extraordinary collagen synthesis in the course of wound healing. In addition, EGCG is one of the most potent antioxidants and can inhibit cyclooxygenase-2, which in general lays the basis for studying the possibility to use it as an anti-inflammatory drug after dermabrasion procedures as well as to prevent pathologic cicatrization. Materials and methods. Forty women were divided into two groups (21 patients in the group treated with Egallohit, 10% EGCG, and 19 patients treated with Pantoderm Cream, 5% dexpanthenol). The drugs were applied twice a day for 50 days. Dermabrasion was performed on Days 1, 12 and 24. The patients were examined at Days 3, 15, 27, 36 and 60 of the treatment. Each of them filled in a questionnaire about the facial skin pain and itching. The facial skin humidity, fatness and pigmentation as well as number and depth of wrinkles were also measured. The total skin photodegradation index (by a blinded appraiser) was also assessed at the first and last visit. Results. No statistically significant differences in the number and depth of wrinkles, intensity and duration of facial skin pain and itching as well as skin photodegradation index between the groups both prior to and after the treatment were revealed. Conclusions. EGCG (10% Egallohit Gel) is as efficient for skin protection after microdermabrasion procedures as conventional drugs (5% cream with dexpanthenol).

Key words: dermabrasion, skin, peeling, epigallocatechin, dexpanthenol.

Наиболее часто микродермабразия применяется с целью омоложения кожи лица — разглаживания морщин и подтяжки контура лица. В восстановительный период после процедуры возможно появление эритемы и отечности, мелких корок и шелушения. Основными проблемами метода являются длительность курса (связанная с необходимостью многократного повторения процедур) и недостаточный косметический эффект. Микродермабразия, проводимая до глубины сосочково-

го слоя дермы, предполагает разрушение части коллагенового матрикса. При этом стимулируется синтез коллагена, обеспечивающий обновление коллагенового каркаса кожи и основные косметические эффекты. Очевидно, что ускорение этого процесса и улучшение его качества должно способствовать повышению эффективности микродермабразии.

В связи с этим представляется перспективным изучение механизмов действия эпигаллокатехин-3-галлата, известного своим свойством ускорять формирование коллагенового матрикса в ранах [1]. Для целей настоящего исследования еще более интересной является способность ЭГКГ предотвра-

щать избыточный синтез коллагена I типа, обусловленный воздействием тучных клеток на фибробласты [2]. Известна также способность ЭГКГ предохранять здоровые ткани от повреждения ультрафиолетовым и гамма-излучением, реализуемая через различные механизмы, включающие в себя подавление синтеза провоспалительных цитокинов [3], предотвращение повреждения ДНК [4] и антиоксидантное действие [5]. В доклинических исследованиях показана эффективность эпигаллокатехинов как регуляторов процесса рубцевания. В настоящее время уже проведены клинические исследования I и II фазы, в которых показана высокая безопасность ЭГКГ при использовании в качестве лекарственного средства, в том числе и в наружных мазевых формах в 10% и 15%-ной концентрации [6, 7].

Цель исследования

Исследовать возможность применения крема Эгаллохит (Галадерм) в качестве средства, улучшающего результаты микродермабразии.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 женщин в возрасте от 29 до 53 лет (в среднем $40,4 \pm 7,3$). Завершили его в соответствии с протоколом 37 пациенток, трое выбыли в связи с отказом продолжать участие в исследовании по личным причинам. 21 пациентка была рандомизирована в первую группу (применявших Галадерм), а 19 — во вторую (применявших Пантодерм). Была произведена стратификация по двум стратам: с нормальной и с низкой влажностью кожи. В страту с низкой влажностью кожи были включены 19 пациенток (11 из них были включены в первую группу, а 8 — во вторую), а в страту с нормальной влажностью — 21 пациентка (10 из них были включены в первую группу, а 11 — во вторую).

График исследования предусматривал проведение 3 сеансов микродермабразии на 1, 12 и 24-й дни. Контрольные визиты производились через 3 дня после каждого сеанса микродермабразии, а также на 36 и 60-й дни после первого сеанса.

Процедура микродермабразии производилась следующим образом:

1. Нанесение на кожу на 15 минут крема Галадерм (Пантодерм).
2. Демакияж:
 - а) очищение кожи лица, шеи, зоны декольте молочком Alpha Complex Cleanser (содержащим гликолевую кислоту);
 - б) пилинг кожи лица, шеи, декольте с помощью Plankton creme peeling для тщательной очистки данных зон;
 - в) тонизация кожи Sensitive Skin Lotion. Тщательное высушивание салфеткой.

2. Поверхностная микродермабразия лица, шеи, зоны декольте. Срединная алмазная шлифовка выбранной зоны до «красной росы».

3. Обработка отшлифованной зоны хлоргексидином, нанесение Soothing Sensitive Skin Mask на 20 минут.

4. Заключительная часть — нанесение крема Галадерм (Пантодерм), крема Sunyses (SPF 35) на обработанные зоны.

Галадерм (в 1-й группе) или Пантодерм (во 2-й группе) применялся 2 раза в день в течение 50 дней. Крем Галадерм содержит 10% эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG) в составе экстракта зеленого чая. Согласно Протоколу токсикологических испытаний и клинической оценки ИЛЦ ЦИИКВИ Росздрава № 8256 от 20.12.2006 Галадерм признан безвредным и нетоксичным. Крем Пантодерм использовался в качестве препарата сравнения. Пантодерм содержит в качестве действующего вещества 5% декспантенола.

Обследование на каждом визите включало в себя дерматологический осмотр и заполнение пациенткой опросника (визуально-аналоговая шкала интенсивности боли и зуда кожи лица). Далее проводилась аппаратная оценка кожи (жирность, влажность, пигментация), фотографирование общего вида лица и микрофотографирование кожи лба и носогубной складки, оценивались число и глубина морщин. Кроме того, исходно и на 60-й день независимым экспертом проводилось определение индекса фотостарения кожи, а также индексов тонких морщин, пигментации, шероховатости и желтизны [8].

Результаты

Применение анализа вариабельности по Фридману не выявило статистически значимых изменений данных аппаратной оценки кожи, измеряемых на визитах 1, 3, 5, 7, 8 как в целом по группам, так и внутри страт.

Что касается прочих показателей, то после прохождения трех сеансов дермабразии у пациенток в обеих стратах наблюдалось статистически значимое снижение глубины морщин на лбу, глубины носогубной складки и индексов пигментации, шероховатости и желтизны кожи. Это снижение происходило как в группе пациенток, получавших Галадерм, так и в группе пациенток, получавших Пантодерм (рис. 1 и 2).

Однако статистически значимых различий между группами не обнаружено (табл. 1 и 2).

Выводы и обсуждение

Применение Эгаллохита (Галадерма) у пациенток, прошедших 3 сеанса микродермабразии, обеспечивает столь же адекватную степень снижения глубины морщин на лбу, глубины носогубной складки и индексов биологического возраста кожи, как и применение Пантодерма. Этот эффект

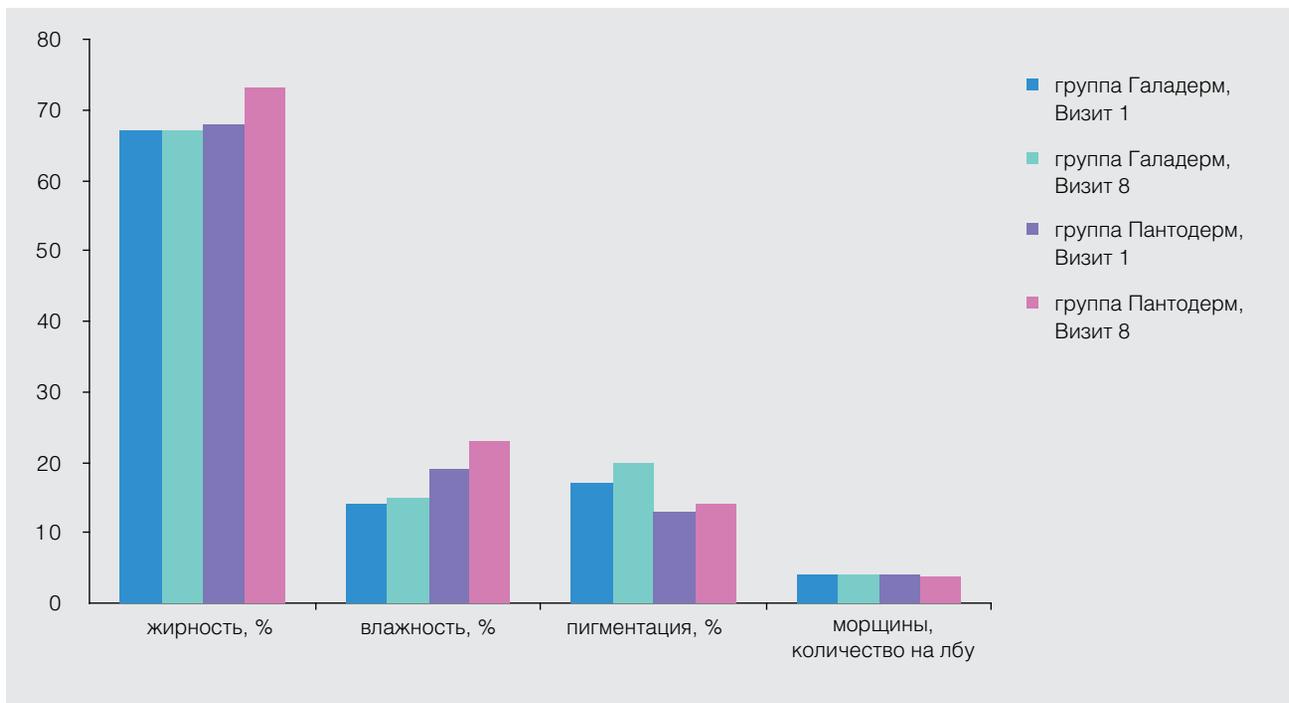


Рис. 1. Изменения показателей аппаратной оценки кожи и числа морщин на протяжении лечения

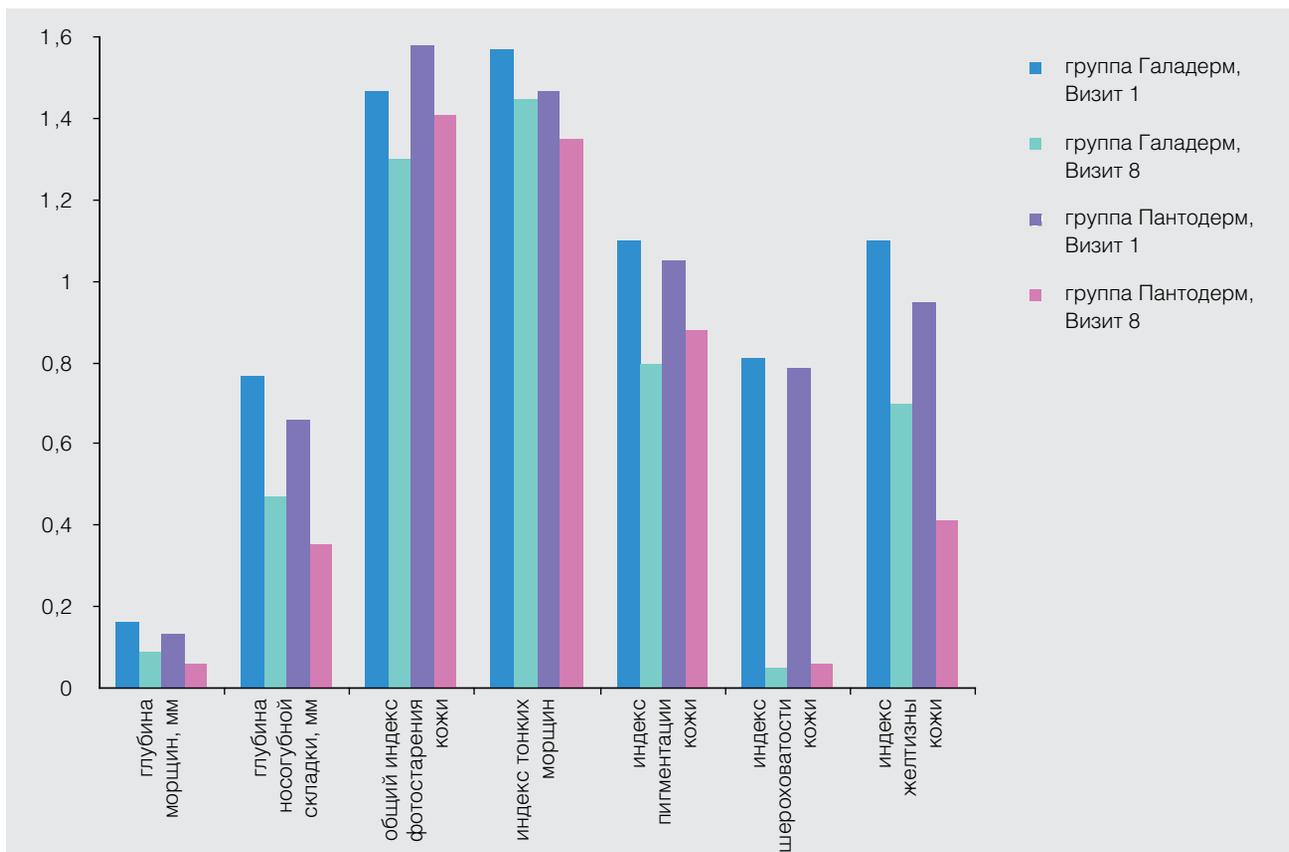


Рис. 2. Изменения глубины морщин и индексов старения кожи на протяжении лечения

Таблица 1

Данные Визита 2

	Группа Галадерм	Группа Пантодерм	Значимость отличий <i>p</i>
День исчезновения зуда, после дермабразии	1,00 ± 0,00	1,33 ± 0,58	0,41
День исчезновения эритемы, после дермабразии	1,00 ± 0,00	1,75 ± 0,50	0,11
Боль, баллы	0,43 ± 0,68	0,16 ± 0,37	0,17
Зуд, баллы	0,14 ± 0,36	0,26 ± 0,56	0,54

Таблица 2

Данные Визита 8

	Группа Галадерм	Группа Пантодерм	Значимость отличий <i>p</i>
Жирность, %	66,8 ± 18,7	72,6 ± 12,8	0,33
влажность, %	15,2 ± 8,9	22,6 ± 12,7	0,03
пигментация, %	19,9 ± 16,5	14,2 ± 6,2	0,23
морщины, количество на лбу	3,9 ± 0,8	3,9 ± 1,2	0,98
глубина морщин, мм	0,096 ± 0,115	0,056 ± 0,023	0,65
глубина носогубной складки, мм	0,473 ± 0,533	0,351 ± 0,383	0,31
Общий индекс фотостарения кожи	1,30 ± 1,03	1,41 ± 1,12	0,87
Индекс тонких морщин	1,45 ± 0,76	1,35 ± 0,70	0,67
Индекс пигментации кожи	0,80 ± 0,62	0,88 ± 0,69	0,73
Индекс шероховатости кожи	0,05 ± 0,22	0,06 ± 0,24	0,91
Индекс желтизны кожи	0,70 ± 0,80	0,41 ± 0,87	0,10
боль, баллы ¹	3,30 ± 1,30	2,82 ± 1,63	0,17
зуд, баллы ¹	1,25 ± 0,72	1,24 ± 0,83	0,86
изменение глубины морщин после Визита 1, мм	-0,071 ± 0,113	-0,079 ± 0,101	0,25
измен. глуб. носогуб. складки после Визита 1, мм	-0,335 ± 0,361	-0,266 ± 0,325	0,85
изменение ОИФ ² после Визита 1	-0,20 ± 0,41	-0,29 ± 0,47	0,51
изменение ТМ ³ после Визита 1	-0,05 ± 0,22	-0,18 ± 0,53	0,44
изменение П ⁴ после Визита 1	-0,30 ± 0,57	-0,24 ± 0,44	0,85
изменение Ш ⁵ после Визита 1	-0,70 ± 0,57	-0,77 ± 0,67	0,81
изменение Ж ⁶ после Визита 1	-0,40 ± 0,59	-0,59 ± 0,87	0,61
средний день исчезновения зуда ⁷	0,78 ± 0,45	0,78 ± 0,65	0,82
средний день исчезновения эритемы ⁸	1,87 ± 1,60	1,56 ± 0,82	0,86

¹ По визуально-аналоговой шкале.² Общий индекс фотостарения кожи.³ Индекс тонких морщин.⁴ Индекс пигментации кожи.⁵ Индекс шероховатости кожи.⁶ Индекс желтизны кожи.⁷ День, на который исчез зуд у пациенток после второго сеанса дермабразии (если зуд отмечался) – общие данные Визитов 6 и 7.⁸ День, на который исчезла эритема у пациенток после второго сеанса дермабразии (если зуд отмечался) – общие данные Визитов 6 и 7.

не зависит от исходной влажности кожи. Установлено, что применение микродермабразии обеспечивает значительный эффект уже после первых 3 сеансов, проведение дополнительных сеансов дает относительно меньшее улучшение состояния кожи [9].

Кроме того, применение Эгаллохита (Галадерма) обеспечивает такую же скорость репаративных процессов в коже после микродермабразии (определяемую по длительности и интенсивности боли и зуда), как и применение Пантодерма. Этот эффект не зависит от исходной влажности кожи.

Таким образом, применение Эгаллохита (Галадерма) после процедуры микродермабразии оправдано, поскольку обеспечивает такие же положительные эффекты, как и традиционные средства наружного применения. Применение Эгаллохита (Галадерма) особенно предпочтительно у пациенток со значительной жирностью кожи.

Литература

1. Kapoor M., Howard R., Hall I., Appleton I. Effects of epicatechin gallate on wound healing and scar formation in a full thickness incisional wound healing model in rats // *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 165. P. 299–307.
2. Zhang Q., Kelly A.P., Wang L., French S.W., Tang X., Duong H.S., Messadi D.V., Le A. D. Green tea extract and (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibit mast cell-stimulated type I collagen expression in keloid fibroblasts via blocking PI-3K/AKT signaling pathways // *J. Invest. Dermatol.* 2006. Vol. 126, № 12. P. 2607–2613.
3. Pajonk F., Riedisser A., Henke M., McBride W. H., Fiebich B. The effects of tea extracts on proinflammatory signaling // *BMC Med.* 2006. Vol. 4. P. 28.
4. Tahara S., Baba N., Matsuo M., Kaneko T. Protective effect of epigallocatechin gallate and esculetin on oxidative DNA damage induced by psoralen plus ultraviolet-A therapy // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2005. Vol. 69, № 3. P. 620–622.
5. Yamamoto T., Staples J., Wataha J., Lewis J., Lockwood P., Schoenlein P., Rao S., Osaki T., Dickinson D., Kamatani T., Schuster G., Hsu S. Protective effects of EGCG on salivary gland cells treated with gamma-radiation or cis-platinum(II)diammine dichloride // *Anticancer Res.* 2004. Vol. 24, № 5A. P. 3065–3073.
6. Pisters K. M. W., Newman R. A., Coldman B., Shin D. M., Khuri F.R., Hong W. K., Glisson B. S., Lee J. S. Phase I trial of oral green tea extract in adult patients with solid tumors // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19, № 6. P. 1830–1838.
7. Tatti S., Swinehart J. M., Thielert C., Tawfik H., Mescheder A., Beutner K. R. Sincatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial // *Obstet Gynecol.* 2008; 111(6): 1371–1379.
8. Dover JS, Bhatia AC, Stewart B, Arndt KA. Topical 5-aminolevulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of phototoaging // *Arch Dermatol.* 2005 Oct;141(10):1247–1252.
9. Spencer JM, Kurtz ES. Approaches to document the efficacy and safety of microdermabrasion procedure // *Dermatol Surg.* 2006 Nov;32(11):1353–1357

ЭГАЛЛОХИТ® (ГАЛАДЕРМ®)

**Заживление
без рубца и воспаления!**



Улучшает эпителизацию и предотвращает образование патологических рубцов после любых повреждений кожи



ЗАО «МираксФарма»
121059, Москва, ул. Брянская, д. 5
Тел. + 7 (495) 721 20 58
www.mirax-pharma.ru
www.egallohit.ru

Телефон горячей линии:

8-500-555-55-82

Звонки по России бесплатные

КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С — ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

М.М. БУТАРЕВА, М.Б. ЖИЛОВА

Lichen acuminatus associated with viral hepatitis C — particular features of the therapy

М.М. DUTAREVA, М.В. ZHILOVA

Об авторах:

М.М. Бутарева — заведующая дневным стационаром ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», к.м.н.

М.Б. Жилова — заведующая отделением физиотерапии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий»

В последние годы участились случаи ассоциации красного плоского лишая и вирусных гепатитов. При выявлении сочетанной патологии возникают определенные сложности при назначении адекватной терапии. В статье представлен случай из клинической практики высокой терапевтической эффективности применения плазмафереза у больной красным плоским лишаем, ассоциированным с вирусным гепатитом С.

Ключевые слова: красный плоский лишай, этиопатогенез, вирусный гепатит С, плазмаферез.

Cases of lichen acuminatus and viral hepatitis have recently become more frequent. When a complex pathology is revealed, there are certain problems related to the administration of an adequate therapy. This article describes a case from clinical practice proving that plasmapheresis in a patient suffering from lichen acuminatus associated with viral hepatitis C was highly efficient.

Key words: lichen acuminatus, etiopathogenesis, viral hepatitis C, plasmapheresis.

Красный плоский лишай (КПЛ) — хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся многообразием клинических проявлений с вовлечением в процесс кожи и слизистых оболочек.

В отношении причин его возникновения имеется несколько гипотез, из которых следует упомянуть вирусную или инфекционную, неврогенную или нейроэндокринную, наследственную и интоксикационную гипотезы. Можно предположить, что при КПЛ в организме развиваются сложные нейрогуморальные и иммуноаллергические изменения, приводящие к развитию гиперчувствительности замедленного типа, когда недифференцированный антиген стимулирует клетки Лангерганса, которые вступают во взаимодействие с Т-лимфоцитами (1).

В последние годы к одному из этиологических факторов возникновения КПЛ относят вирус гепатита С (НСV). Первый случай КПЛ, ассоциированного с вирусным гепатитом С, был описан в 1991 году (10). По данным ряда авторов, вирус гепатита С может быть потенциальным антигеном, стимулирующим активацию лимфоцитов (3, 11).

Petruzzi M. и соавторы считают, что у таких больных развивается хроническая антигенная стимуляция HCV (13).

Частота выявления больных КПЛ, ассоциированным с HCV, варьирует от 0% в Англии (9) до 63% в Японии (12). Carrozzo M. (1996) предположил, что эти различия, возможно, обусловлены неодинаковой восприимчивостью к вирусной инфекции разных популяций, а также различными полиморфизмами генов ФНО- α и интерферона- α (3).

Частота выявления HCV у больных КПЛ значительно выше, чем в популяции, в таких странах, как Германия, Италия, Испания, США, однако во Франции, Англии и Турции каких-либо различий не установлено.

Хотя сочетание двух заболеваний в литературе встречается достаточно часто, причина развития КПЛ при инфицировании вирусным гепатитом С до настоящего времени до конца не установлена, а вирус гепатита С в высыпаниях КПЛ не найден (5, 8).

Описаны случаи развития КПЛ, индуцированного приемом интерферона- α при лечении HCV (2, 14), хотя другие авторы не выявили участия интерферона- α в развитии данного дерматоза (6).

Приводим собственное наблюдение из клинической практики. Пациентка Ф., 29 лет, поступила в дневной стационар ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» 02.12.2008 г. с диагнозом красный плоский лишай. При поступлении предъявляла жалобы на распространенные высыпания по всему кожного покрова, сопровождающиеся выраженным зудом. Считает себя больной около 6 месяцев, когда на коже левой голени впервые появились единичные высыпания,

сопровождаясь умеренным зудом. Примерно через 2 недели аналогичные высыпания появились на коже правой голени. Затем патологический процесс распространился на сгибательные поверхности запястий. Пациентка обратилась к дерматологу, которому был установлен диагноз красный плоский лишай и назначено лечение мазью Адвантан. Эффекта от наружной терапии не отмечалось, и в течение месяца сыпь распространилась по всему телу. Больная обратилась к дерматологу повторно, был назначен преднизолон (перорально), однако пациентка от приёма препарата отказалась. Самостоятельно применяла наружно мазь Афлордерм — без эффекта. В октябре 2008 года обратилась в клинко-диагностический центр ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий». Учитывая распространенность и прогрессирующий характер кожного процесса, больная была направлена на стационарное лечение. Пациентке планировалось проведение курса общей ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора.

Локальный статус при поступлении: кожный патологический процесс носит распространенный характер, представлен мелкопапулезной сыпью красно-коричневого цвета с фиолетовым оттенком. При боковом освещении отмечается восковидный блеск высыпных элементов. Диаметр папул — 2—5 мм, очертания — полигональные, в центре крупных папул — вдавление. На поверхности крупных папул виден сетевидный рисунок. Сыпь расположена на коже туловища (рис. 1), верхних и нижних конечностей (рис. 2). На коже бёдер видны единичные папулы, кожа ягодичной области свободна от высыпаний. На слизистой оболочке щек имеются белые прожилки, образующие кружевной рисунок.

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

Гистологическое исследование:

Эпидермис неравномерно утолщен. Эпидермальные отростки имеют неровные очертания, в виде зубьев пилы. Отмечается гиперкератоз без признаков паракаротоза и очаговая гиперплазия зернистого слоя эпидермиса. Субэпидермально обнаруживается густой гистио-лимфоцитарный инфильтрат полосовидной конфигурации, состоящий из лимфоцитов и гистиоцитов с примесью меланофагов. Дермо-эпидермальная граница прослеживается нечетко. Местами отмечается формирование субэпидермальных щелей. Заключение: выявленные изменения наблюдаются при красном плоском лишае.

При обследовании в стационаре впервые выявлены антитела к HCV (04.12.08), результат исследования на HBs-Ag отрицательный.

Проведена диагностика гепатита С методом ПЦР (16.12.2008): РНК HCV (качественный) — положительный, исследованы генотипы HCV: 1a — отри-

цательный, 1b — отрицательный, 2a — отрицательный, 2b — отрицательный, 3a — отрицательный, 3b — отрицательный.

Результаты УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, воротная и селезеночная вены не расширены.

Показатели клинического анализа крови и клинического анализа мочи в пределах физиологической нормы. В биохимическом анализе крови АЛТ — 28 Ед/л, АСТ — 23 Ед/л, общий билирубин — 9,8 мкмоль/л, прямой билирубин — 5,08 мкмоль/л.

Пациентка была направлена на консультацию к врачу-инфекционисту в Консультативный специализированный гепатологический центр. По данным



Рис. 1. Высыпания на спине до лечения



Рис. 2. Высыпания на коже предплечья до лечения

клинико-лабораторных исследований установлен диагноз: хронический вирусный гепатит С, минимальная активность, репликативная фаза. Состояние после холецистэктомии. Для уточнения стадии и активности гепатита целесообразно проведение плановой пункционной биопсии печени. Прием гепатотоксичных препаратов и проведение ультрафиолетовой терапии не рекомендовано.

В связи с наличием противопоказаний к ПУВА-терапии было принято решение о проведении другой терапевтической плазмафереза.

В последние годы методы эфферентной терапии стали активно использоваться в дерматологии при лечении обширного круга хронических дерматологических заболеваний, в том числе КПЛ.

Принцип метода основан на удалении плазмы, содержащей токсины, с адекватным замещением различными инфузионными средами (кристаллоиды, коллоиды, донорская плазма, альбумин). При этом из системного кровотока удаляются вещества различной молекулярной массы: антигены, антитела, циркулирующие иммунные комплексы, медиаторы воспаления, избыток фибриногена, криоглобулины, бактерии и их токсины, продукты распада тканей и клеток.

В литературе имеются сообщения об успешном применении двойного фильтрационного плазмафереза в комбинации с интерфероном и рибавирином у больных хроническим вирусным гепатитом С. Плазмаферез использовался до начала медикаментозной терапии с целью снижения вирусной нагрузки в сыворотке крови, после чего назначался основной курс противовирусной терапии. Подобная комбинация позволяла добиться выраженного терапевтического эффекта (4, 15).

Проводимая терапия:

Терапевтический плазмаферез проводили на аппарате «Autopheresis-C» А-200 с режимом 2—3 раза в неделю, всего на курс 6 процедур.

Дополнительно назначали раствор глюконата кальция 10% 10 мл в/м № 5; супрастин по 1 табл. 1 раз в день; наружно — азуленовый крем, мазь Элоком С, 2% мазь с мочевиной.

Побочных эффектов при проведении процедур плазмафереза не наблюдалось. На фоне проводимой терапии прекратился зуд, большинство папулезных элементов разрешились с явлениями вторичной гиперпигментации (рис. 3). На коже верхних конечностей сохранялись единичные папулезные элементы темно-коричневого цвета с незначительной инфильтрацией (рис. 4). Большая выписана со значительным улучшением. Диспансерное наблюдение продолжалось в течение 2 месяцев после выписки из стационара.

Учитывая рост заболеваемости гепатитом С, возрастает и количество гепатитассоциированных случаев КПЛ. При наличии противопоказаний к назначению медикаментозной терапии и общей фотохи-



Рис. 3. Высыпания на спине после лечения



Рис. 4. Высыпания на коже предплечья после лечения

миотерапии у пациентов этой группы возможно применение терапевтического плазмафереза как альтернативного метода лечения данного дерматоза.

Литература

1. Чистякова И. А. Красный плоский лишай. Consilium medicum. Дерматовенерология. 2006; 8 (1): 31—33.
2. Areias J., Velho G., Cerqueira R. et al: Lichen planus and chronic hepatitis C: exacerbation of the lichen under interferon alpha-2a therapy. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1996; 8:825—828.
3. Carrozzo M., Gandolfo S., Carbone M., Colombatto P., Broccolletti R., Garzino-Demo P., Ghisetti V.: Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. J. Oral. Pathol. Med. 1996; 25:527—33.
4. Fujiwara K., Kaneko S., Kakumu S., Sata M, Hige S, Tomita E, Mochida S; The Virus Reduction Therapy Study Group. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. Hepatol. Res. 2007 Sep; 37(9): 701—10.
5. Giménez-García R., Pérez-Castrillón J.L.: Lichen planus and hepatitis C virus infection. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2003;17:291—295.

6. Guijarro B., López A., Hernández Vallejo G.: Presence of lichen planus during a course of interferon alpha-2a therapy for a viral chronic C hepatitis. *Med. Oral.* 2001;6:358–363.
7. Ghodsi Z., Daneshpazhooh M.: Lichen planus and Hepatitis C: a case-control study. *BMC Dermatology.* 2004, 4:6.
8. Harden D., Skelton H., Smith K.: Lichen planus associated with hepatitis C virus: No viral transcripts are found in the lichen planus, and effective therapy for hepatitis C virus does not clear lichen planus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;49:847–852.
9. Ingafou M., Porter S., Scully C., Teo C: No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. *Int J. Oral. Maxillofac Surg.* 1998, 27:65–6.
10. Mokni M., Rybojad M., Puppín D., et al: Lichen planus and hepatitis C virus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 24:792.
11. Nagao Y., Sata M., Tanikava K., Itoh K., Kameyama T.: Lichen planus and hepatitis C virus in the Northern Kyushu region of Japan. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995, 25:910–914.
12. Nagao Y., Kameyama T., Sata M.: Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. *Acta. Derm. Venereol.* 1998, 78:355–7.
13. Petrucci M., De Bebedittis M., Loria M., Dambra P., D'Oronzio L., Capuzzimati C., Tursi A., Lo Muzio L., Serpico R.: Immune response in patients with oral lichen planus and HC infection. *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* 2004, 17:93–98.
14. Sassigneux P., Michel P., Joly P., Colin R.: Eruptive mucocutaneous lichen planus during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1993; 17:764.
15. Yamashita T., Arai K., Sakai A., Mizukoshi E., Sakai Y., Kagaya T., Nakamoto Y., Honda M., Wada T., Yokoyama H., Kaneko S. Virological. Effects and safety of combined double filtration plasmapheresis (DFPP) and interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: A preliminary study. *Hepatol. Res.* 2006. Nov;36(3):167–75.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ БОЛЕЗНИ МОРБИГАНА

М.А. ФЕДОТОВА, А.В. САМЦОВ, И.Э. БЕЛОУСОВА

Description of a case of Morbihan disease

М.А. FEDOTOVA, А. SAMCZOV, I. BELOUSOVA

Об авторах:

М.А. Федотова — врач-дерматовенеролог, кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург

А.В. Самцов — начальник кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург, д.м.н., профессор

И.Э. Белоусова — доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург

Представлено описание случая болезни Морбигана. Данное заболевание характеризуется хроническим течением, отсутствием специфических лабораторных и гистологических изменений и резистентностью к терапии. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики. Дан обзор литературы.

Ключевые слова: стойкая эритема и отек средней трети и верхней части лица, болезнь Морбигана.

Abbreviated title of the article: Morbihan disease.

A description of a case of Morbihan disease is presented in the article. This disease is chronic and is characterized by the absence of any specific laboratory and histology changes as well as treatment resistance. Issues of differential diagnostics are discussed. A review of literature is given.

Key words: fixed eruption and edema in the medium and upper third part of the face, Morbihan disease.

Впервые описание заболевания с неясной этиологией, проявляющееся покраснением кожи и отеком верхней половины лица, было дано R.Degos в 1957 г. у пациента — жителя южно-французской провинции Морбиган. Автор назвал это состояние как «хроническая персистирующая эритема и отек верхней половины лица» [1].

За дерматозом благодаря французским авторам в дальнейшем закрепилось название болезнь Морбигана [2]. Заболевание описывалось также как хронический отек и эритема верхней части лица, солидный персистирующий отек лица, лимфедема при розацеа и вульгарных угрях [4—6]. В некоторых источниках употребляется название — стойкий розацевый отек.

Этиология и патогенез данной нозологической формы изучены недостаточно. Имеются сведения о бактериальной природе заболевания и сопутствующем элифантиазе [1, 3]. Выявленные у отдельных больных аллергический ринит, бронхиальная астма, повышение уровня IgE в сыворотке крови, по мнению Th. Jansen и G. Plewig [1], P. Laugier и S. Gilardi [3], не позволяют уверенно подтвердить аллергическую природу заболевания. Спорной является и генетическая теория, выдвинутая на примере наблюдения за двумя однояйцо-

выми близнецами. Роль сопутствующих эндокринных расстройств в виде определяемого у отдельных пациентов латентного гипотиреоза требует дальнейшего изучения [1, 3]. У наблюдаемой нами больной при обследовании были выявлены повышенные уровни антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Однако ответить однозначно на вопрос, играли ли эти изменения значимую роль в возникновении данного заболевания, не представляется возможным.

J. Wohlrab и соавт. (2005) высказали точку зрения, что болезнь Морбигана представляет собой сочетание иммунологической контактной уртикарии с нарушенным лимфодренажом.

Гистологическая картина заболевания, по данным Н.Н. Потекаева [2], Th. Jansen и G. Plewig [1], P. Laugier и S. Gilardi [3], не имеет специфических особенностей и обычно характеризуется отеком дермы, расширением капилляров и лимфатических сосудов, периваскулярными и перифолликулярными инфильтратами, преимущественно состоящими из лимфоцитов, гистиоцитов, единичных плазматических клеток и нейтрофилов, значительными изменениями эластических волокон. Коллагеновые волокна гиалинизированы, между ними определяются тучные клетки. Считается, что тучные клетки способствуют пролиферации фибробластов, что, в свою очередь, приводит к фиброзным изменениям, которые и обуславливают характерные черты болезни Морбигана. В ряде случаев выявляются атрофия

эпидермиса, гиперкератоз, в некоторых волосных фолликулах — клещи *Demodex*.

При проведении реакции прямой иммунофлюоресценции у двух больных было выявлено диффузное отложение IgG.

Заболевание начинается, по данным P. Laugier и S. Gilardi [3], с появления ярко-розовой эритемы и отека в области лба, переносицы, верхних век, щек, заушных областей. В результате хронического персистирующего течения отек приобретает стойкий характер, происходит его значительное уплотнение, эритема приобретает более насыщенный окраску. Со временем отечность сменяется стойкой инфильтрацией и фиброзом [2]. Субъективных жалоб больные обычно не предъявляют, беспокойство у них вызывает «толстокожее» состояние, огрубение контуров лица, сглаживание морщин [3]. У отдельных больных наблюдалось периодическое появление папуло-пустулезных элементов и телеангиэктазий [3]. В ряде случаев отмечалось обострение симптомов после инсоляции, хотя использование солнцезащитных кремов с минеральными экранами не приводило к облегчению состояния [3].

Дифференциальную диагностику болезни Морбигана необходимо проводить с рядом заболеваний. В отличие от красной волчанки при болезни Морбигана отсутствуют гиперкератоз и атрофия, но имеется диффузная отечность кожи. При болезни Морбигана не встречаются общие симптомы, в то время как при некоторых клинических формах синдрома Melkersson — Rosenthal на фоне поражения нижней половины лица определяются общие явления — боли, температура, мигрень, неврологические расстройства, глоссит, хейлит. При дерматомиозите отмечаются острое начало, характерные лабораторные изменения, мышечная слабость, что нехарактерно для болезни Морбигана. Болезнь Морбигана следует также дифференцировать с некоторыми врожденными состояниями (гемиатрофия лица, синдром Аперта, синдром ткача Sturge и др.), склеромикседемой, амилоидозом, инфекционными заболеваниями (рожистое воспаление, опоясывающий лишай), неопластическими процессами (ангиосаркома, хроническая лимфатическая лейкемия и др.).

По данным литературы, лечение болезни Морбигана длительное, трудное и малоэффективное. Н.Н. Потекаев объясняет это тем, что патоморфологическая сущность заболевания представлена прогрессирующим фиброзом [2]. По данным Н. Н. Потекаева, Th. Jansen и G. Plewig, эффект от применения глюкокортикостероидных гормонов, радиотерапии, противовоспалительной наружной терапии, антибиотиков, гамма-интерферона нельзя назвать удовлетворительным [1, 2]. По сообщениям авторов, целесообразность назначения давящих повязок, ручного лимфодренажа спорна. На ранних стадиях заболевания эффективен изотретиноин в дозировке 0,2—0,5 на 1 мг/кг массы тела ежедневно в комби-

нации с кетотифеном 2 мг ежедневно в течение нескольких месяцев [1, 2].

В связи с редкостью данного дерматоза приводим наблюдение случая болезни Морбигана.

Больная В., 23 лет, жительница Санкт-Петербурга, обратилась в ноябре 2005 г. в клинику кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии с жалобами на отечность кожи лба, переносицы, верхних век, щек; деформацию овала лица, приводящую к косметическому дефекту. При осмотре на коже лба, в области переносицы, верхних век и щек определялся плотный безболезненный отек мягких тканей. Кожа в очаге поражения была обычной влажности, ярко-розового цвета. Первые признаки заболевания в виде периодически возникающей отечности лба отметила в октябре 2004 г. Через 5—6 мес. отечность стала постоянной, распространилась на верхние веки, щеки. При обследовании клинические и биохимические анализы крови оказались без патологических отклонений, показатели общего анализа мочи в пределах нормы. Уровень гормонов щитовидной железы соответствовал норме, уровень антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину был повышен на 5%, по поводу чего пациентка принимала L-тироксин по 12,5 мг ежедневно в течение 1 мес. Затем уровень антител пришел в норму и после отмены препарата не повышался. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы, органов брюшной полости и малого таза, рентгенографическом исследовании органов грудной клетки патологии не выявлено. Показатели мышечной силы были в пределах нормы. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

На основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины был поставлен диагноз болезни Морбигана. На момент осмотра общее состояние удовлетворительное. Поражение локализовалось на коже лба, в области переносицы, верхних век, щек, где определялся плотный безболезненный отек мягких тканей. Кожа в очаге поражения была обычной влажности, ярко-розового цвета (см. рисунок).

Пациентка получала антибиотики широкого спектра внутрь в течение 3 нед., ангиопротекторы и витаминные препараты в течение 1 мес., лимфодренажный массаж, однако эффекта отмечено не было. С февраля 2006 г. больная получала роаккутан в суточной дозе 10 мг, но улучшения практически не было. В связи с этим в августе 2006 г. был назначен кетотифен в дозе 2 мг в сутки, однако терапия роаккутаном в сочетании с кетотифеном практически не дала какого-либо эффекта.

Как было указано выше, некоторые авторы рассматривают это заболевание как редкую атипичную форму розацеа, требующую терапевтических подходов, отличных от традиционных способов лечения. На наш взгляд, такая позиция спорна прежде всего потому, что при болезни Морбигана нет клинических признаков розацеа: поражения центральной



Рис. Плотный безболезненный отек на коже лба, переносицы и щек

части лица, наличия преходящей, а затем стойкой эритемы, отсутствуют также такие важные симптомы, как телеангиэктазии, папулы и пустулы. Гистологические данные в определенной степени похожи, однако необходимо учитывать, что при розацеа они не имеют каких-либо особенностей и характеризуют хроническое или подострое воспаление. Следует также отметить, что экспертный комитет американского национального общества по изучению розацеа не включил стойкий розацейный отек в подтипы или варианты розацеа.

В связи с вышеизложенным мы считаем, что этот дерматоз следует называть, согласно мнению Wohlrab, болезнью Морбигана (стойкая эритема и отек средней трети и верхней части лица).

Изучение этого заболевания является весьма актуальной проблемой ввиду редкости патологии, неясности этиологии и отсутствия эффективной терапии.

Литература

1. Jansen Th., Plewig G. Morbus Morbihan// Akt. Dermatol. 1996. Vol. 22. P. 161—164.
2. Потекаев Н.Н. Розацеа (монография). М.-СПб; ЗАО «Издательство БИНОМ» — «Невский диалект», 2000. 144 с.
3. Laugier P., Gilardi S. L'oedeme erythemateux chronique facial superieur(Degos) // Ann Dermatol. Venereol. 1981. Vol. 108. P. 507—513.
4. Holzle E., Jansen Th., Plewig G. Morbus Morbihan — Chronisch persistierendes Erythem und Odem des Gesichts// Der Hautarzt. 1995. Vol. 11. P. 796—798.
5. Scerri L., Saihan E.M. Persistent facial swelling in a patient with rosacea. Rosacea lymphedema//Arch Dermatol. 1995. Vol. 131, № 9. P. 1071—1074.
6. Адаскевич В. П. Акне и розацеа. СПб, «Ольга», 2000. 130 с.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ПСОРИАЗЕ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

А.Л. БАКУЛЕВ, С.С. КРАВЧЕНЯ

Administering hepatoprotectors for psoriasis: a comparative clinical, laboratory and ultrasonic assessment of its efficacy

A.L. BAKULEV, S.S. KRAVCHENYA

Об авторах:

А.Л. Бакулев — зам. главного врача по лечебной работе клиники кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», профессор кафедры кожных и венерических болезней, д.м.н.

С.С. Кравченя — зав. отделением клиники кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», ассистент кафедры кожных и венерических болезней, к.м.н.

Проведена сравнительная оценка клинической эффективности применения препаратов Гептрал® и Эссенциале® Форте N у 60 пациентов, страдающих псориазом. Оценивались индексы тяжести псориатического процесса, качества жизни, ультразвукографические критерии поражения кожи при псориазе, а также биохимические показатели функции печени. В результате лечения с использованием препарата Гептрал® констатировано отчетливое статистически достоверное уменьшение индексов тяжести псориаза, улучшение качества жизни, нормализация биохимических показателей печени. Кроме того, на фоне приема Гептрала® отмечено уменьшение толщины эпидермиса и дермы, увеличение ультразвуковой плотности последних, более равномерное распределение эхосигнала по всем слоям дермы как по сравнению с группой пациентов, получивших Эссенциале® Форте N, так и с контрольной группой.

Ключевые слова: псориаз, гепатопротекторы, ультразвукография кожи, клиническая эффективность терапии.

There was a comparative study of the clinical efficacy of Heptral® and Essentiale® Forte N in 60 patients suffering from psoriasis. Such indices as psoriatic process severity, quality of life, ultrasonic criteria of psoriasis-mediated skin affection and hepatic function biochemistry were assessed. As a result of the treatment with the use of Heptral®, a distinct and statistically reliable reduction of the psoriasis severity, improvement in the quality of life and normalization of hepatic biochemistry indices were observed. In addition, a reduction in the thickness of epidermis and derma, increase in the ultrasonic density of the latter and more even distribution of the echo signal in all derma layers were recorded in the group taking Heptral® as compared to the group of patients receiving Essentiale® Forte N and control group.

Key words: psoriasis, hepatoprotectors, skin ultrasonography, therapy clinical efficacy

Псориаз — один из распространенных хронических рецидивирующих дерматозов. Данным заболеванием страдает от 0,1 до 5% населения земного шара [1, 2].

В последние годы отмечено повышение заболеваемости псориазом, увеличение частоты толерантных к терапии форм дерматоза, что определяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы [3, 4].

Ключевую роль в развитии псориаза играют разнообразные иммунопатологические сдвиги, происходящие в организме больных [5—7].

Вместе с тем разнонаправленные иммунные и неиммунные процессы происходят как в пато-

логически измененной коже, так и в различных органах и системах, что позволяет рассматривать данное заболевание в контексте псориатической болезни [8].

Поражения печени при псориазе занимают существенное место в семиотике органопатий при данном дерматозе, так как именно печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза, где создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма жиров и углеводов. Кроме того, печень участвует в синтезе некоторых ферментов, витаминов, принимает непосредственное участие в водном, минеральном и пигментном обмене; важное значение имеет детоксицирующая функция печени [9—11].

К основным синдромам повреждения гепатобилиарной системы у больных псориазом относят цитолиз, холестаз, печеночно-клеточную недоста-

точность, а также иммунное воспаление. Для цитолитического синдрома характерно нарушение проницаемости мембран гепатоцитов, выделение внутриклеточного содержимого в межклеточное пространство и кровь, а также повышение активности печеночных индикаторных ферментов, билирубина, витамина В₁₂ и железа. Синдром холестаза опосредован нарушением цитоскелета гепатоцитов, исчезновением микроворсинок на апикальной части гепатоцита, снижением сократимости каналикулярной мембраны, обратным током желчи в синусоиды, повышением активности щелочной фосфатазы, фосфолипидов и желчных кислот в крови, гиперхолестеринемией, гипербилирубинемией. Синдром печеночно-клеточной недостаточности манифестирует нарушением синтетической и метаболизирующей функции печени, гиперазотемией, снижением активности холинэстеразы в крови. Для иммуновоспалительного синдрома характерны сенсibilизация гепатоцитов иммунокомпетентными клетками, активация ретикулогистиоцитарной системы, повышение уровня общего белка, глобулинов в крови, иммуноглобулинов классов А, М, G, изменение иммунорегуляторного индекса, появление антител к ДНК гепатоцитов [12—14].

Таким образом, столь разнообразный и разнонаправленный спектр гепатоцеллюлярной патологии при псориазе определяет выбор лекарственных препаратов, обладающих в полной мере широким профилем эффективности и безопасности. Таковыми в настоящее время принято считать гепатопротекторы. Критериями эффективности данной категории лекарств являются уменьшение клинико-биохимической активности и интенсивности воспалительных изменений печеночной ткани, холестаза, а также ослабление процессов фиброгенеза.

Несмотря на значительное количество публикаций, рассматривающих воздействие гепатопротекторов на различные механизмы патогенеза гепатопатий при псориазе, данные о комплексной клинико-лабораторной и ультразвукографической оценке влияния гепатопротекторов на течение псориазического процесса немногочисленны.

Дальнейшее изучение влияния современных гепатопротекторов на взаимосвязь «печень — пораженные эпидермис и дерма» с использованием клинических, лабораторных и современных неинвазивных высокоточных методов сканирования всех слоев кожи представляется весьма целесообразным.

Целью настоящего изучения явилась сравнительная клинико-лабораторная и ультразвукографическая оценка эффективности применения препаратов Гептрал® и Эссенциале® Форте Н у больных, страдающих среднетяжелым бляшечным псориазом в фазе прогрессирования процесса.

Материал и методы

Под наблюдением находились 60 больных псориазом (20 мужчин и 40 женщин). Возраст пациентов варьировал от 22 до 58 лет; длительность заболевания — от 6 мес. до 18 лет. Продолжительность последнего рецидива у 11 пациентов не превышала 1 мес., у 20 больных составляла до 3 мес., у 4 — до 6 мес., у 25 — более 6 мес. У всех больных патологический процесс находился в фазе прогрессирования. Индекс PASI варьировал от 10,5 до 14,5 (в среднем 12,5).

У 30 пациентов в составе традиционной комплексной терапии применялся Гептрал® (компания «Abbott»), форма выпуска — таблетки по 400 мг, из расчета 2 таблетки 2 раза в день в течение 10 дней.

У 30 больных в составе комплексной противовоспалительной терапии использовался препарат Эссенциале® Форте Н, по 2 капсулы 3 раза в день на курс 10 дней.

Рекомендуемый курс лечения гепатопротекторами составляет от 30 дней (Гептрал®) до 3 и более мес. (Эссенциале® Форте Н). Тем не менее в терапии псориаза крайне важным фактором является быстрота развития эффекта. Быстрый регресс основных клинических проявлений заболевания во многом определяет качество жизни пациентов данной группы. Кроме того, положительный опыт применения более коротких курсов гепатопротекции в составе комплексной терапии псориаза уже встречается в отечественных и зарубежных работах [15—17].

Поэтому в нашем наблюдении мы оценивали результаты терапии на 10-й день лечения. При необходимости курс лечения может быть продлен.

Из наблюдения исключались пациенты, получавшие фотохимиотерапию с внутренним или наружным применением фотосенсибилизаторов, антициткиновые, цитостатические и иммуносупрессивные лекарственные средства. Топическую терапию пациенты не получали.

В качестве контрольной группы обследованы 20 здоровых лиц (средний возраст 38 ± 1,6 лет).

Для оценки тяжести псориаза, площади поражения кожного покрова и качества жизни пациентов производили расчет индексов PASI (Psoriatic area and severity index), BSA (Body Surface Area), DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Для оценки степени выраженности нарушения функции гепатобилиарной системы оценивали изменения концентраций АСАТ, АЛАТ, билирубина, холестерина, триглицеридов, ГГТП в сыворотке крови рутинными методами.

Для ультразвукографической оценки патологических изменений в эпидермисе и дерме у наблюдавшихся больных псориазом применяли цифровую ультразвуковую систему высокого разрешения DUB (фирма «TPM GmbH», Германия), оснащенную датчиком 33 МГц с разрешением 78 мкм, достаточным для визуализации динамики морфологических изменений в коже пациентов. Глубина проникновения сигнала

ла не превышала 10—13 мм, что позволяло детально оценивать изменения в эпидермисе и дерме у больных с псориазом. Длина сканируемого участка составляла 13 мм. Сканирование проводили в А- и В-режимах. Преобразование сигнала в цифровой с датчика 33 МГц производилось с частотой 100 МГц. Усиление — 40 дБ. В результате получали двухмерную картину «среза» кожи 13×10 мм. Оценку динамики состояния кожи пациентов до и после терапии осуществляли по следующим критериям: толщина эпидермиса, дермы, акустическая плотность эпидермиса и дермы; наличие пограничной линии и расвета количественных показателей использовали программное обеспечение, разработанное совместно фирмами «ГРМ GmbH» (Германия) и «АНТА-Мед» (Россия).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel XP. Использовался параметрический t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

До лечения у всех пациентов отмечено повышение индексов PASI и BSA, а также увеличение

индекса DLQI. На фоне проведенной терапии нами констатировано статистически значимое уменьшение индексов PASI и BSA (табл. 1). Так, по окончании терапии Эссенциале® Форте Н величина индексов уменьшалась в 1,6 и 1,5 раза соответственно. Вместе с тем после лечения Гептралом® зарегистрировано снижение данных индексов в 3,4 и 4,7 раза соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, более отчетливое разрешение высыпаний на коже у больных псориазом констатировано у лиц, получивших в составе комплексной терапии Гептрал®.

На фоне лечения Гептралом® нами зафиксировано значительное, статистически достоверное улучшение качества жизни больных псориазом. Индекс DLQI в данной группе снижался более чем в 6 раз. У больных, получивших Эссенциале® Форте Н, констатирована лишь незначительная тенденция к уменьшению данного показателя ($p > 0,05$).

У всех пациентов обеих групп до лечения зарегистрировано увеличение концентрации АСАТ, АЛАТ, билирубина, холестерина, триглицеридов, ГГТП в сыворотке крови (табл. 2).

После терапии Гептралом® содержание АСАТ, АЛАТ в сыворотке крови больных псориазом сни-

Таблица 1

Динамика индексов PASI, BSA, DLQI у пациентов с псориазом до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты, получавшие Эссенциале® Форте Н ($n = 30$)			Пациенты, получавшие Гептрал® ($n = 30$)			p_2
	до лечения	после лечения	p_1	до лечения	после лечения	p_1	
PASI	17,6 ± 0,1	10,7 ± 0,4	< 0,005	18,3 ± 0,2	5,3 ± 0,7	< 0,001	< 0,001
BSA	18 ± 0,5	12 ± 0,3	< 0,025	29 ± 0,7	6 ± 0,7	< 0,001	< 0,005
DLQI	18 ± 0,5	16 ± 0,7	> 0,05	17 ± 0,8	3 ± 0,1	< 0,001	< 0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 — достоверность различий показателей до и после лечения; p_2 — достоверность различий показателей после лечения между группами, получавшими Гептрал® и Эссенциале® Форте Н.

Таблица 2

Динамика функциональных показателей печени у пациентов с псориазом до и после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа ($n = 20$)	Пациенты, получавшие Эссенциале® Форте Н ($n = 30$)			Пациенты, получавшие Гептрал® ($n = 30$)			p_2
		до лечения	после лечения	p_1	до лечения	после лечения	p_1	
АСАТ, ед/л	29,7 ± 0,1	74,0 ± 0,7	72,0 ± 1,2	> 0,05	73,8 ± 0,1	31,8 ± 1,1	< 0,001	< 0,001
АЛАТ, ед/л	26,4 ± 2,1	70,3 ± 1,3	69,9 ± 2,4	> 0,05	69,7 ± 1,7	27,2 ± 2,1	< 0,001	< 0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	6,2 ± 0,7	24,6 ± 0,7	18,9 ± 0,9	< 0,05	24,7 ± 0,1	6,1 ± 0,8	< 0,001	< 0,001
Холестерин, мкмоль/л	3,1 ± 0,1	5,3 ± 0,7	4,2 ± 0,2	< 0,05	4,8 ± 0,1	3,1 ± 0,2	< 0,005	< 0,005
Триглицериды, ммоль/л	0,7 ± 0,1	3,8 ± 0,4	2,9 ± 0,2	> 0,05	3,7 ± 0,5	0,8 ± 0,1	< 0,001	< 0,05
ГГТП, ед/л	3,1 ± 0,2	17,1 ± 0,8	15,4 ± 0,7	< 0,05	18,1 ± 0,5	3,2 ± 0,1	< 0,001	< 0,005

зилось в 2,3 и 2,5 раза соответственно ($p < 0,001$), не отличаясь от таковых показателей в контрольной группе. У лиц, принимавших Эссенциале® Форте Н, статистически достоверных изменений концентрации исследуемых ферментов в крови не выявлялось ($p > 0,05$). Концентрация общего билирубина, холестерина, ГГТП в сыворотке крови больных псориазом снижалась в меньшей степени, чем в группе пациентов, получивших Гептрал® ($p < 0,05$). Уровень триглицеридов в сыворотке крови на фоне приема Эссенциале® Форте Н имел тенденцию к снижению (статистически не достоверно; $p > 0,05$). Курс лечения Гептралом® приводил к достоверному снижению уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови в 1,5 и 1,3 раза соответственно.

У здоровых лиц на сканограммах эпидермис был представлен линейными структурами высокой эхогенности, в которых визуализировались отдельные слои. Отграничение эпидермиса от дермы было контрастным, с ровным контуром, непосредственно под эпидермисом располагалась экзогенная дерма с одинаковой эхогенностью выше и ниже лежащих частей. В структуре ее определялись гипоэхогенные структуры протоков сальных, потовых желез, кровеносные сосуды. Глубже располагалась гипо-анэхогенная область, достаточно четко отграниченная от собственно дермы, — гиподерма (рис. 1).

У больных псориазом до лечения констатировали отчетливое утолщение эпидермиса (табл. 3). Последний характеризовался неравномерной эхоплотностью, с наличием гипоэхогенных участков, что, вероятно, было связано с наличием у данной категории пациентов классических патоморфологических феноменов — паракератоза, гиперкератоза, акантоза, микроабсцессов. Под эпидермисом определялась гипоэхогенная область, свидетельствующая о развитии папилломатоза и периваскулярной инфи-

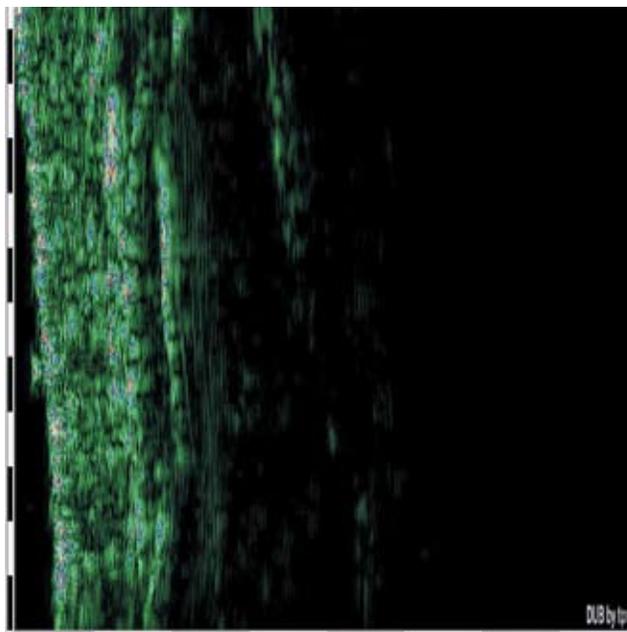


Рис. 1. Сканограмма кожи здорового человека

трации верхних слоев дермы. Нами также отмечено значительное увеличение толщины дермы и неравномерное снижение ее эхогенности по сравнению с группой контроля, что тоже было обусловлено отеком и периваскулярной инфильтрацией дермы (рис. 2, а, 3, а).

После терапии Гептралом® у больных псориазом на сканограммах установлено отчетливое статистически достоверное уменьшение толщины эпидермиса и дермы до значений, сопоставимых с группой контроля, увеличение ультразвуковой плотности последних, а также более равномерное распределение эхосигнала по всем слоям дермы (рис. 2, б). Та-

Таблица 3

Динамика ультрасонографических показателей кожи у больных псориазом до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 20$)	Гептрал® ($n = 30$)		p	p_1	Эссенциале® Форте Н ($n = 30$)		p	p_1	p_2
		до лечения	после лечения			до лечения	после лечения			
Толщина эпидермиса, мкм	85 ± 2	99 ± 4	85 ± 3	$< 0,001$	$< 0,001$	97 ± 3	96 ± 5	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
Толщина дермы, мкм	1152 ± 12	1397 ± 10	1155 ± 4	$< 0,001$	$< 0,001$	1362 ± 7	1359 ± 10	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
Плотность эпидермиса, усл. ед.	85 ± 3	42 ± 2	82 ± 3	$< 0,001$	$< 0,001$	44 ± 3	45 ± 1	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
Плотность дермы, усл. ед.	24 ± 3	9 ± 1	22 ± 4	$< 0,001$	$< 0,001$	8 ± 1	22 ± 2	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$

Примечание: p — сравнение показателей у здоровых и больных до лечения; p_1 — достоверность различий показателей до и после лечения; p_2 — достоверность различий показателей после лечения в группах пациентов, получавших Гептрал® и Эссенциале® Форте Н.

ким образом, применение Гептрала® не только приводило к разрешению воспалительных изменений эпидермиса и дермы, но и оказывало позитивное влияние на извращенные процессы кератинизации эпидермиса.

На фоне лечения Эссенциале® Форте Н статистически значимым было лишь уменьшение эхоплот-

ности дермы. Ультразвуковая плотность эпидермиса, толщина эпидермиса и дермы практически не изменялись (рис. 3, б). Использование данного лекарственного препарата не оказывало значимого влияния на величину дермального инфильтрата, воспалительные процессы во всех слоях кожи и процессы аномальной кератинизации.

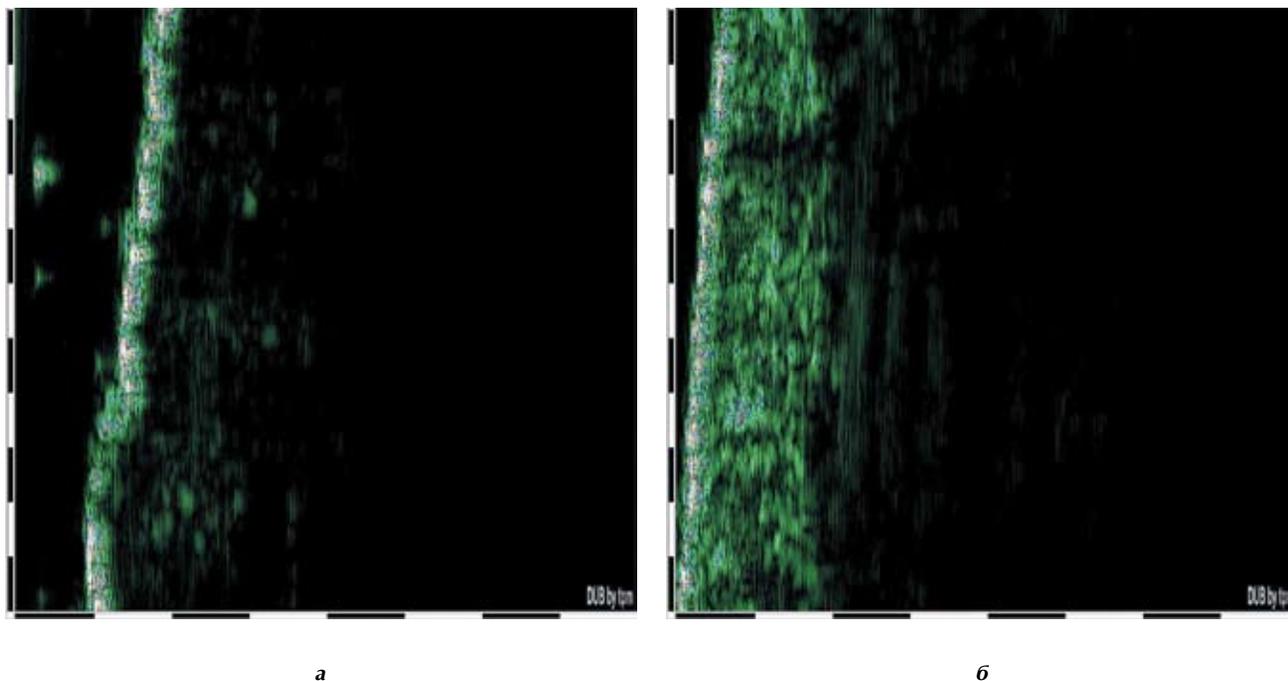


Рис. 2. Сканогрмма кожи больного псориазом до (а) и после лечения Гептралом® (б)

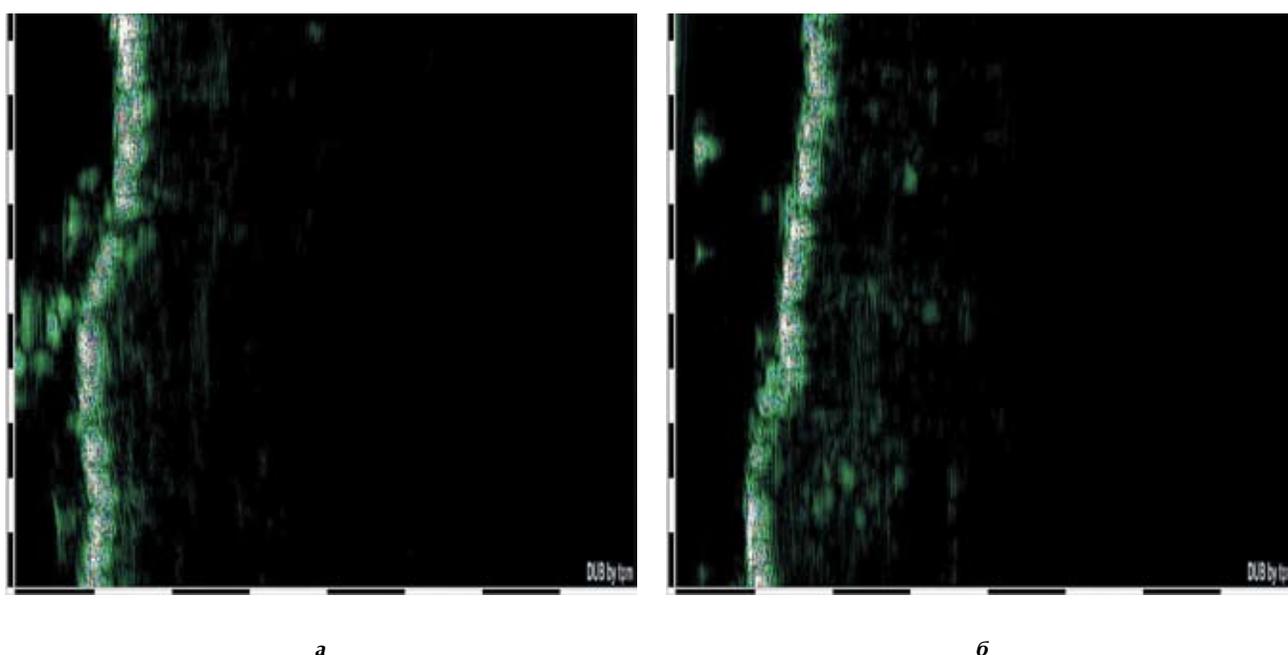


Рис. 3. Сканогрмма кожи больного псориазом до (а) и после лечения Эссенциале® Форте Н (б)

Выводы

У больных среднетяжелым бляшечным псориазом в фазе прогрессирования включение в комплексную терапию препарата Гептрал® является вполне обоснованным и по своей эффективности превосходит использование других гепатопротекторов (Эссенциале® Форте Н).

При этом Гептрал® в дозировке 800 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней в составе комплексной терапии:

- значительно уменьшает площадь и тяжесть кожных проявлений, что выражается в снижении индексов PASI и BSA в 3,4 и 4,7 раза соответственно (PASI с $18,3 \pm 0,2$ до $5,3 \pm 0,7$, $p < 0,001$; BSA с $29,0 \pm 0,7$ до $6,0 \pm 0,7$, $p < 0,001$), а также в отчетливом и статистически достоверном улучшении показателей ультразвукографии эпидермиса и дермы;
- значительно улучшает качество жизни пациентов с псориазом, что подтверждается снижением показателей индекса DLQI более чем в 6 раз (с $17,08 \pm 0,8$ до $3,0 \pm 0,1$, $p < 0,001$).

Таким образом, использование Гептрала® позволяет не только нормализовать основные биохимические показатели печени, уменьшая выраженность цитолиза и холестаза, но и способствует более отчетливому разрешению псориазических высыпаний на коже, что, вероятно, связано с детоксикационной активностью Гептрала® и опосредованным участием в процессах кератинизации.

Подобная клиничко-лабораторная и ультразвукографическая динамика, отмеченная нами за 10 дней терапии Гептралом® при вульгарном псориазе (нормализация индексов PASI, DLQI, биохимических показателей функции печени и УЗИ кожи), может явиться основанием для применения Гептрала® коротким, десятидневным курсом.

Литература

1. Перламутров Ю.Н. Псориаз и современные методы его лечения/ Ю.Н.Перламутров, А.М.Соловьев // Лечащий врач. 2004. № 5. С. 38—43.
2. Lench N., Iles M.M., Mackay I., Patel R., Sagoo G.S., Ward S.J., Dechairo B., Olavesen M., Carey A., Duff G.W., Cork M.J., Tazi-Ahni R. Single-point haplotype scores telomeric to human leukocyte antigen-C give a high susceptibility major histocompatibility complex haplotype for psoriasis in a caucasian population// J. Invest. Dermatol. 2005, Mar. Vol. 124, № 3. P. 545—552.
3. О вирусной этиологии псориаза / В.Ф. Корсун, А.В. Станевич, Н.З. Ягвдик, М.М. Левин // Вестн. дерматол. и венерол. 1999. № 4. С. 9—11.
4. Gelfand J.M., Feldman S.R., Stern R.S., Thomas J., Rolstad T., Margolis D.J. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population // J. Am. Acad. Dermatol. 2004, Nov. Vol. 51, № 5. P. 704—708.
5. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundsdottir H., Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis // Clin. Exp. Immunol. 2004, Jan. Vol. 135, № 1. P. 1—8.
6. Kastelan M., Massari L.P., Pasic A., Gruber F. New trends in the immunopathogenesis of psoriasis // Acta Dermatovenerol. Croat. 2004. Vol. 12, № 1. P. 26—29.
7. Ortonne J.P. Redefining clinical response in psoriasis: targeting the pathological basis of disease // J. Drugs. Dermatol. 2004, Jan — Feb. Vol. 3, № 1. P. 13—20.
8. Lindsay K., Gough A. Psoriatic arthritis, methotrexate and the liver: are rheumatologists putting their patients at risk? // Rheumatology (Oxford). 2008, Jul. № 47(7). P. 939—41.
9. Miele L., Vallone S., Cefalo C., La Torre G., Di Stasi C., Vecchio F.M., D'Agostino M., Gabrieli M.L., Vero V., Biolato M., Pompili M., Gasbarrini G., Rapaccini G., Amerio P., De Simone C., Grieco A. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // J. Hepatol. 2009, Oct. № 51(4). P. 778—86.
10. Kreiss C., Amin S., Nalesnik M.A., Chopra K., Shakil A.O. Severe cholestatic hepatitis in a patient taking acitretin // Am. J. Gastroenterol. 2002, Mar. № 97(3). P. 775—7.
11. Roenigk H.H. Jr, Callen J.P., Guzzo C.A., Katz H.I., Lowe N., Madison K., Nigra T., Fiedler V.C., Armstrong R.B. Effects of acitretin on the liver // J. Am. Acad. Dermatol. 1999, Oct. № 41(4). P. 584—8.
12. Qi Cao, Ki M. Mark, Charles S. Lieber Dilinoleoylphosphatidylcholine decreases acetaldehyde-induced TNF- α generation in Kupffer cells of ethanol-fed rats // Biochem and Biophysic. Research. Communications. 2002. № 299. P. 459—64.
13. Qi Cao, Ki M. Mark, Charles S. Lieber DLPC decreases TGF- β 1-induced collagen mRNA by inhibiting p38 MAPK in hepatic stellate cells // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 2002. № 283. P. 1051—61.
14. Roenigk H.Jr. Skin manifestations of psoriasis. In: Roenigk H.Jr., Maibach H., eds. Psoriasis. 2nd Ed. New York: Marsel Dekker. 1991; 3.
15. Котельникова А.Б., Фролова О.И., Раева Т.В., Ишутина Н.П. Клиничко-метаболическая эффективность применения гептрала (адеметионина) у больных псориазом с патологией гепатобилиарной системы / А.Б. Котельникова, О.И. Фролова, Т.В. Раева, Н.П. Ишутина // Вестн. дерматол. и венерол. 2009. № 5. С. 34—36.
16. Neri S et. al. Role of Ademethionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis // Original research article. P. 191—195.
17. Корсунская И.М., Резникова М.М., Тогоева Л.Т., Аветикян С.С., Фаттехитдинова З.Г., Денисова Е.В., Егоренкова Е.В., Авакян В.Н. Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко. / Новое в патогенетической терапии псориаза // Вестн. дерматол. и венерол. 2005. № 3. С. 20—24.



Гептрал® разорвет порочный круг псориаза



Средство для снижения риска гепатотоксичности и холестаза при лечении псориаза

Гептрал в дозировке 400 мг/день на 40% снижает риск
гепатотоксичности и холестаза
при лечении псориаза¹.



Гептрал® (адеметионин)

Регистрационное удостоверение П №011968/01, П №011968/02. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержат по 400 мг адеметионина. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы по 400 мг адеметионина.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: ГЕПТРАЛ® относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Хронический бескаменный холецистит, холангит, внутрипеченочный холестаз, токсические поражения печени, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), жировая дистрофия печени, хронический гепатит, цирроз печени, энцефалопатия, ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Депрессия (в т. ч. вторичная), абстинентный синдром (алкогольный и др.).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность, беременность (I–II триместр), период лактации, возраст до 18 лет. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, внутримышечно (в/м) или внутривенно капельно (в/в). При интенсивной терапии — в первые 2–3 нед. лечения назначают 400–800 мг/сут в/в (очень медленно) или в/м; порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (раствор L-лизина). Для поддерживающей терапии — внутрь 800–1600 мг/сут между приемами пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, желателно принимать их в первой половине дня. Длительность поддерживающей терапии в среднем 2–4 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется прием перед сном. При лечении больных циррозом печени на фоне гипернатриемии необходим контроль уровня азотемии. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в московское представительство Эбботт. Информация для медицинских работников, не для пациентов. Срок годности 3 года.

Список литературы:

1. S Neri et al. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis//Original research article, p.191-195.



ВОССТАНОВЛЕНИЕ

РАДОСТЬ

БЫСТРОДЕЙСТВИЕ

К 80-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ

В апреле 1926 г. на базе дома грудного ребенка Научно-практического института по охране материнства и младенчества было открыто отделение на 35 коек для детей, больных врожденным сифилисом, и 7 коек для матерей-сифилитичек, а в 1928 г. — отделение для детей, больных гонореей (1-я кожная клиника). С 1925 года научным руководителем венерологического отдела института и организатором клиники был Леонид Иванович Эрлих (1868—1939 гг.) — ученик В.В. Иванова. С 1929 г., когда была учреждена самостоятельная доцентура, он занимает должность доцента, а при учреждении в 1930 году кафедры клиники и профилактики венеризма раннего детства — должность профессора этой кафедры. С 1935 года, после реорганизации больницы-медвуза в Ленинградский педиатрический медицинский институт (ЛПМИ), кафедра стала называться кафедрой кожных и венерических болезней.

Организатором кафедры и первым ее руководителем был профессор Леонид Иванович Эрлих. Под его руководством сотрудники кафедры и клиники совершенствовали методы диагностики венерических заболеваний у детей и их лечение. Вместе с детьми, больными врожденным сифилисом, госпитализировались и проходили лечение их матери, поэтому в отделении были предусмотрены материнские койки.

Оригинальные работы Л.И. Эрлиха и его сотрудников сыграли значительную роль в организации профилактики врожденного сифилиса и гонореи в нашей стране (В.В. Захаров, А.И. Тарасова, Д.С. Соминская и др.).

К концу 30-х годов в связи со значительным уменьшением количества больных с врожденным сифилисом почти вся клиника была заполнена больными с кожными заболеваниями. Преобладали дети, страдающие пиодермией и экземой.

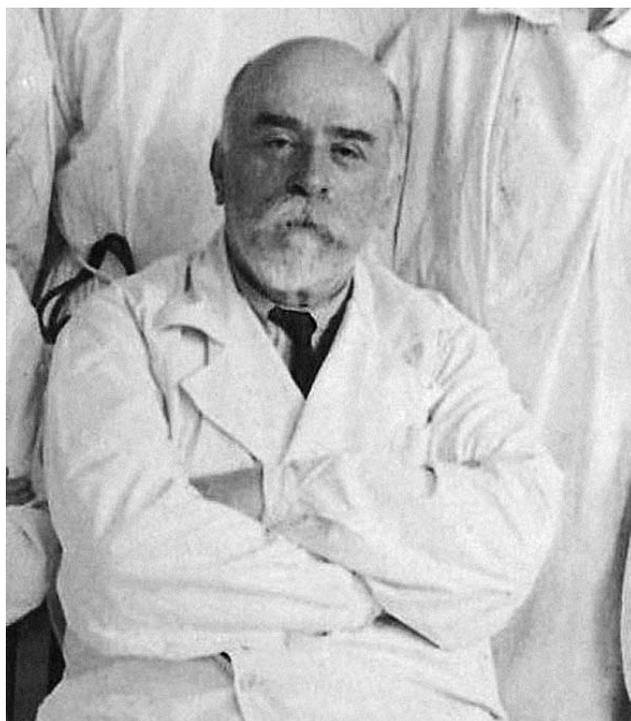
В 1935 г. заведующей клиникой кожных и венерических заболеваний была назначена Мария Никифоровна Ушкова (1935—1961 гг.).

После смерти Л.И. Эрлиха около года (1939—1940 г.) кафедрой по совместительству руководил Михаил Гаврилович Мгебров.

В 1940 году на заведование кафедрой был избран профессор Самуил Яковлевич Голосовкер, который являлся ее руководителем до 1961 года. Во время Великой Отечественной войны профессор С.Я. Голосовкер был эвакуирован. Временно исполняющей обязанности заведующего кафедрой была утверждена Эсфирь Исааковна Раутенштейн (1941—1944 г.).

После окончания медицинского факультета Базельского университета в 1914 г. С.Я. Голосовкер (1892—1961) с 1918 г. стал одним из первых организаторов советской венерологии и дерматологии в Казани, где создал венерологический диспансер.

В 1920 г. С.Я. Голосовкер работал ординатором кожной клиники Казанского государственного института усовершенствования врачей, в 1929 г. стал приват-доцентом, а в 1930 г. после защиты докторской диссертации ему было присвоено звание профессора, и он был назначен заведующим кафедрой кожных и венерических болезней Казанского государственного института для усовершенствования врачей. В 1932 г. С.Я. Голосовкер перешел на работу в Свердловск, где организовал кожно-венерологический институт и создал кожно-венерологическую клинику при медицинском институте. В 1940 г. С.Я. Голосовкер переехал в Ленинград и возглавил кафедру кожных и венерических болезней Ленинградского педиатрического института, объединив вокруг нее всех дерматологов детской сети. С.Я. Голосовкером написано более 70 научных работ. Среди них докторская диссертация «К уче-



Эрлих Л.И.



Эрлих Л.И.



Мгебров М.Г.

нию о *Mycosis fungoides*» и монография «Пиодермия у детей», вышедшая в 1960 г., в 1961 г. «Руководство по детским кожным заболеваниям».

Отделением в годы войны и блокады города Ленинграда руководила ассистент Анна Михайловна Глезер (1941—1945). В тяжелых условиях блокады небольшой, но очень дружный коллектив клиники продолжал свою работу по лечению больных детей. С конца 1941 г. до мая 1942 г. отделение находилось в убежище, в темном подвальном помещении. В самые тяжелые месяцы блокады отделение продолжало функционировать и насчитывало 15 штатных коек, остальные были переданы для лечения больных дистрофией. За весь 1942 г. получили лечение 108 детей. В основном это были больные пиодермией, чесоткой и врожденным сифилисом. Заболевания протекали на фоне тяжелой дистрофии и авитаминоза. В те годы практически не было больных экземой и нейродермитом. Поражает то, что в таких невероятных условиях проводилось полноценное комплексное лечение, включая гемотрансфузии. В 1944 г. отделение вновь развернулось на 35 коек; увеличилось число больных. По-прежнему было много больных пиодермией и чесоткой; регистрируются десквамативная эритродермия Лейнера и экзема. Работа сотрудников в эти годы оставалась чрезвычайно трудной. Постепенно все тяготы войны остаются позади, клиника начинает нормально функционировать. В 1944 г. возвращается в Ленинград профессор С.Я. Голосовкер. Началась активная научная и педагогическая деятельность.

В первое послевоенное десятилетие много внимания уделялось диагностике, клинике, патогенезу и терапии таких тяжелых дерматозов раннего возраста, как десквамативная эритродермия Лейнера, герпетиформная экзема Капоши, стафилодермия периода новорожденности, а также предупреждению грозного осложнения — внезапной смерти детей раннего возраста, страдающих экземой (С.Я. Голосовкер, Ф.А. Зверькова, Л.П. Каракулина). В 1945 году в клинике был впервые применен пенициллин для лечения новорожденных, больных эксфолиативным дерматитом Риттера. Значительно снижается смертность среди этой группы больных; до войны погибало до 80% больных. В клинику госпитализируются много больных с ранним врожденным сифилисом, как правило, с очень тяжелым течением, для которых было развернуто 20 коек, остальные 15 коек предназначались для больных кожными заболеваниями.

В 1956 г. клиника перестраивается: вместо одной большой палаты, куда госпитализировались больные ранним врожденным сифилисом, создаются боксы для больных. В связи с резким снижением числа больных с врожденным сифилисом с 1956 г. изменяется профиль отделения — оно полностью становится дерматологическим. Идет уменьшение количества больных пиодермиями

периода новорожденности. Постепенно снижается летальность.

С января 1962 по 1972 г. кафедрой заведовал профессор Липа Аронович Штейнлухт (1903—1978) — высоко эрудированный клиницист в области сифилидологии и дерматологии. Липа Аронович после окончания медицинского факультета Воронежского университета с 1925 г. работал дерматологом в Каменском районе, с 1929 г. — главным врачом Шахтинского окружного венерологического диспансера. В 1932 г. он был избран на должность ассистента кафедры кожных болезней Ленинградского института усовершенствования врачей, а в 1947 г. стал доцентом этой кафедры и одновременно сотрудником Ленинградского научно-исследовательского кожно-венерологического института. С 1956 по 1962 г. Л.А. Штейнлухт руководил клиникой кожных болезней Ленинградского института антибиотиков.

Липа Аронович — один из талантливейших учеников О.Н. Подвысоцкой. В 1957 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Пенициллин в терапии и предупреждении сифилиса (экспериментальное исследование)». Ученый опубликовал 170 научных работ по различным вопросам клинической и экспериментальной венерологии и дерматологии, а также по истории дерматовенерологии. Большую научную ценность представляют оригинальные исследования Л.А. Штейнлухта (более 20 работ) по различным вопросам экспериментальной сифилидологии. На основе экспериментальных исследований и клинических наблюдений он сделал вывод об эффективности превентивного лечения сифилиса пенициллином. В последние 15 лет научные исследования Липы Ароновича и руководимого им коллектива были посвящены в основном различным вопросам детской дерматологии и сифилидологии. Под редакцией Л.А. Штейнлухта выпущено 2 сборника научных работ кафедры «Вопросы детской дерматологии». С 1965 г. он являлся



Раутенштейн Э.Н.



Педиатрическая академия



Голосовкер С.Я.

заместителем председателя методического совета Ленинградского педиатрического медицинского института, много делал в области координации и оптимизации учебного процесса в институте, уделял серьезное внимание подготовке кадров дерматовенерологов. Под редакцией Л.А. Штейнлухта выпущено методическое руководство по преподаванию дерматовенерологии на педиатрических факультетах. Под его руководством была выполнена 1 докторская и 14 кандидатских диссертаций. Награжден орденом «Знак Почета», 3 медалями. На кафедре работали: доцент Придвижкин И.Г., ассистенты Балясников В.И., Третьяков Г.П., Каракулина Л.П., Севашевич А.В.

В 60-е годы меняется возрастной состав больных в сторону увеличения количества детей более старшего возраста. Дети первого года жизни составляют 20—25% всех больных, и эти цифры держатся на протяжении последующих лет. Ведущей группой становятся больные аллергическими дерматозами (45—50%).

Под руководством Л.А. Штейнлухта проводится изучение генодерматозов. Предложены новые методики лечения больных врожденным ихтиозом глюкокортикостероидами в сочетании с инфузионной и симптоматической терапией, а также редкими дерматозами (энтеропатический акродерматит, дерматоз Дюринга и др.).

С 1968 г. в клинике вновь появились больные с врожденным сифилисом. Преобладали малосимптомные формы этого заболевания. Полностью оправдала себя разработанная кафедрой методика превентивного лечения детей, находившихся в тесном бытовом контакте с лицами, страдавшими различными формами сифилиса, одним курсом пенициллина, а последние годы — пролонгированными препаратами (ретарпен, экстенциллин), дозы которых определяли в зависимости от возраста, веса и сроков, прошедших после заражения. До середи-

ны 90-х годов такое лечение проводилось только на базе нашей клиники.

Впервые в Советском Союзе по инициативе Л.А. Штейнлухта стал использоваться противогрибковый антибиотик — гризеофульвин. Им разработана методика применения этого антибиотика при различных формах грибковых заболеваний. Под руководством Л.А. Штейнлухта были защищены: докторская диссертация Ф.А. Зверьковой; кандидатские диссертации Л.П. Каракулиной, В.И. Балясниковым, В.П. Качановым, Л.Н. Головачевской, А.В. Севашевич, А.А. Витко и др.

С 1966 по 1987 г. сотрудники клиники работали под руководством заведующей клиникой Натальи Владимировны Литвинок.

С 1972 по 1994 г. кафедрой руководила профессор Фаина Александровна Зверькова, выпускница Педиатрического института, прошедшая на кафедре путь от члена СНО до профессора. Она проработала на кафедре в общей сложности 45 лет (с 1949 г.). Количество коек клиники кожных болезней (35) давно не удовлетворяло потребность города и области. Благодаря усилиям Ф.А. Зверьковой в октябре 1972 г. были открыты 35 дополнительных коек (на месте 5-й госпитальной клиники — физиологического отделения). В эти годы изучались патогенез и терапия алергодерматозов, склеродермии; совершенствовались диагностика, лечение и профилактика врожденного сифилиса, методики лечения генодерматозов у детей. Ф.А. Зверькова являлась одним из авторов разработанного на кафедре этапного лечения дерматозов у детей, их диспансерного наблюдения. В 1986 году награждена орденом Трудового Красного Знамени.

Ф.А. Зверькова уделяла большое внимание подготовке научных кадров. Под ее руководством защитили кандидатские диссертации: И.А. Горланов, И.Г. Крылова, Л.С. Захарова, В.Г. Корнищева, И.Р. Милявская,



Горланов И.А., Зверькова Ф.А., Заславский Д.В.



Коллектив кафедры

Б.В. Финкельштейн, Л.М. Леина и докторские диссертации: В.Г. Корнишева и И.А. Горланов.

Сотрудники клиники и кафедры разрабатывают новые методы лечения рецидивирующей пиодермии (Б.В. Финкельштейн, Л.М. Леина). С 1988 г. в клинике проводится АУФОК по методике, разработанной Б.В. Финкельштейном.

С 1992 года в клинике проводится лечение больных витилиго и алопеции по Кубинской методике препаратами плаценты и по методике, предложенной В.П. Качановым, — электрофорез с гепарином. Большой удельный вес в терапии кожных болезней занимают физиотерапевтические методы лечения.

С 1987 года по настоящее время заведующей отделением является Тимохина Людмила Андреевна. В отделении работают врачи: Головачевская Л.Н., Л.Н. Дроздова, Е.С. Большакова и Е.С. Туленкова.

С 2008 г. в связи с ремонтом 2-й кожной клиники отделение функционирует в одном здании.

С 1994 по 1997 г. кафедрой заведовал Качанов Виталий Прокофьевич, а с 1997 г. по настоящее время руководителем кафедры является доктор медицинских наук, профессор Игорь Александрович Горланов. На кафедре работают профессор, д.м.н. Заславский Д.В., доценты Качанов В.П., Оловянишников О.В., Мильяская И.Р., Леина Л.М., Егорова Ю.С. и ассистент Куликова С.Ю.

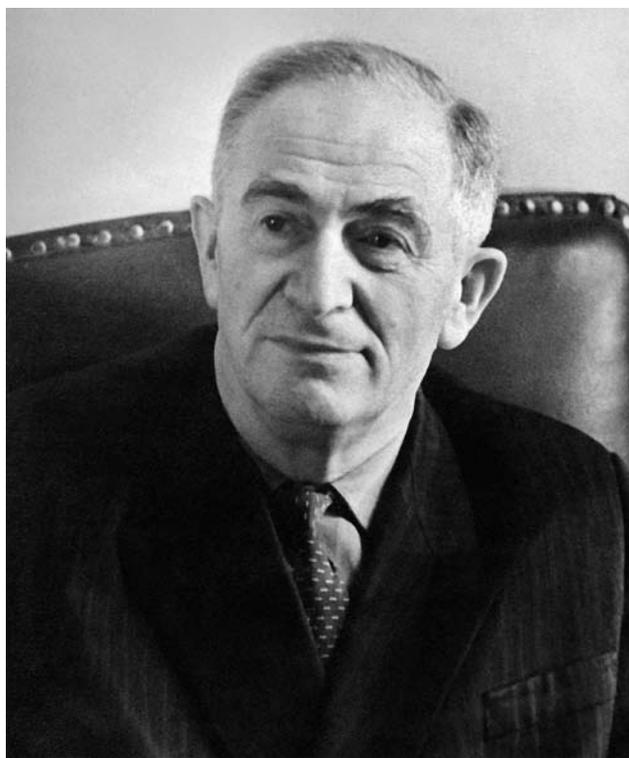
Профессор Горланов И.А. является главным внештатным детским дерматовенерологом С.-Петербурга и осуществляет большую консультативно-диагностическую и организационную работу по улучшению качества педиатрической дерматологической службы С.-Петербурга.

Под руководством И.А. Горланова защитил докторскую диссертацию Заславский Д.В. и кандидатские диссертации Заславский Д.В., Булина О.В., Древаль Д.А., Гинтовт Е.А., Тур И.И.

До настоящего времени главные научные направления не менялись. Сотрудники целенаправленно продолжают изучение особенностей патогенеза, клиники, течения и терапии наиболее распространенных и тяжело протекающих у детей дерматозов (аллергодерматозы, пиодермии, псориаз, генодерматозы, витилиго, облысение, склеродермия, гистиоцитоз и др.)

Продолжается изучение особенностей течения, диагностики, лечения врожденного сифилиса. Кафедрой были разработаны методы профилактического лечения сифилиса препаратами пенициллина, а затем его полусинтетическими аналогами. Был предложен оригинальный метод привентивного лечения сифилиса, а затем и свежих форм приобретенного сифилиса у детей экстенциллином.

За годы существования кафедры сотрудниками опубликовано свыше 1000 статей, 12 монографий, 7 сборников научных работ, несколько статей в БМЭ, раздел «Туберкулез кожи» в учебниках «Туберкулез у детей и подростков» — 1 и 2 издание;



Штейнлухт А.А.

«Врожденный сифилис» в руководстве «Венерические болезни» — 2 издание, 1991 г., получено одно авторское свидетельство, более 20 рацпредложений. За это время сотрудниками кафедры и под их руководством защищены 5 докторских и 24 кандидатские диссертации.

В настоящее время ведутся работы над 3 кандидатскими диссертациями.

Учебный процесс на кафедре проводится со студентами 4-го курса в соответствии с утвержденной программой и учебным планом (30 лекционных и 60 часов практических занятий). Четвертый год на кафедре проводится обучение иностранных студентов с частичным преподаванием на английском языке. Кафедра постоянно пополняется учебно-методическими пособиями (цветные и черно-белые слайды, таблицы; на кафедре для студентов издано несколько методических указаний, учебных пособий). Были изданы «Методические рекомендации по преподаванию дерматовенерологии на педиатрических факультетах» и пособия «Наследственные дерматозы у детей», «Лечение дерматозов у детей» (дерматовенерологическая рецептура). В 2004 году издано два учебных пособия: «Актуальные вопросы детской дерматологии» и «Современные вопросы клиники, эпидемиологии, лечения и профилактики врожденного сифилиса». За 5 лет с 2005 по 2010 год издано 4 учебных пособия, посвященных сифилису,



Кочанов В.П.

микозам и фармакотерапии дерматозов. По всем темам созданы программно-методические указания для студентов по работе у постели больного и ситуационные задачи. Разработан и проводится компьютерный программированный контроль для студентов, клинических ординаторов и интернов. В учебном процессе используются новые технологии. Подготовлены мультимедийные варианты 10 лекций для студентов 4-го курса. На кафедре создана и постоянно пополняется база учебных фильмов, которые демонстрируются как на лекциях, так и на практических занятиях.

Лечебную работу коллектив кафедры осуществляет в кожном отделении СПбГПМА, в стационаре для взрослых больных Ленинградского областного КВД; консультируют больных в КДЦ академии, поликлинике Ленинградского областного КВД, Ленинградской областной клинической больнице, 2 КВД.

Для повышения квалификации врачей-дерматовенерологов уже 50 лет существует педиатрическая секция Санкт-Петербургского научного общества дерматовенерологов им. В. М. Тарновского, заседания которой проходят ежемесячно. На заседаниях заслушиваются сообщения и демонстрируются больные; раз в месяц на базе КДЦ академии кафедрой проводятся занятия и разбор больных с детскими дерматологами города по актуальным вопросам дерматовенерологии. Для врачей Ленинградской области проводятся научно-практические конференции «День дерматолога».

На кафедре проводится подготовка врачей-дерматовенерологов через интернатуру, а в настоящее время через клиническую ординатуру. В последние годы проводятся сертификационные циклы для врачей-педиатров с большим стажем по заявкам главных врачей поликлиник. Сотрудники кафедры проходят стажировку в дерматологических клиниках Франции и Германии, регулярно выступают с докладами на мировых, европейских и всероссийских конгрессах.

С 1968 г. на ФПК кафедры обучались около 240 слушателей: 30 зав. кафедрами, 27 доцентов, 183 ассистента.

На кафедре под руководством профессора Заславского Д.В. активно работает СНО, в котором ежегодно занимаются от 30 до 40 студентов. Регулярно проводятся городские межвузовские заседания и выездные клинические разборы в ведущих клиниках С.-Петербурга, организована студенческая академическая группа по дерматовенерологии в Интернете в количестве 1200 человек. Было сделано 180 докладов студентов, 16 научных работ студентов опубликовано в печати.

Таким образом, на основании преемственности в научных исследованиях и высокой профессиональной подготовки кадров в течение многих десятилетий на кафедре создана научно-педагогическая школа, известная за пределами России.

В.В. ЧЕБОТАРЕВ К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



28 февраля 2010 года исполняется 70 лет заведующему кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия», доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу России Чеботареву Вячеславу Владимировичу.

Чеботарев Вячеслав Владимирович родился в г. Каменск-Шахтинский Ростовской области. Закончил Пермский государственный медицинский институт в 1964 г. и был направлен по распределению в городской кожно-венерологический диспансер г. Кизела Пермской области, в котором работал врачом-дерматовенерологом 3 года. Первичную специализацию по дерматовенерологии проходил на базе Новокузнецкого института усовершенствования врачей.

В 1967 году поступил в клиническую ординатуру на кафедру Ставропольского государственного медицинского института, а через 6 месяцев был избран ассистентом кафедры.

В 1970 году защитил кандидатскую диссертацию «Современные принципы лечения псориаза на курорте Пятигорск». С 1968 по 1973 год принимал активное участие в выполнении научных исследований, проводимых в санаториях Пятигорска, Нальчика аспирантами и соискателями. По проблеме куртологии им опубликовано более 60 работ, в том числе 12 методических рекомендаций.

В 1981 году Чеботарев Вячеслав Владимирович стал доцентом кафедры СтГМИ, а в 1983 году был избран по конкурсу на заведование кафедрой дерматовенерологии Владивостокского государственного медицинского института, где проработал до 1991 года.

Чеботарев Вячеслав Владимирович приобрел большой опыт организационной работы. В 1986 г. он стал проректором по лечебной работе в институте, в 1987 г. избран депутатом городского Совета г. Владивостока. В период руководства кафедрой при тесном сотрудничестве с городским кожно-венерологическим диспансером, краевым управлением здравоохранения было построено 9-этажное здание городского диспансера, где разместилась кафедра. Развернуты физиотерапевтическое, косметологическое отделения, а в 1991 году открыта городская косметологическая лечебница.

В 1991 году Вячеслав Владимирович защитил докторскую диссертацию на тему «Методы лечения гонореи, негонорейных заболеваний у мужчин, профилактика постгонорейных осложнений (клинико-экспериментальные и иммунологические исследования)» и избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой дерматовенерологии (в дальнейшем переименованной в кафедру дерматовенерологии и косметологии) Ставропольской государственной медицинской академии.

Чеботарев Вячеслав Владимирович вносит неоценимый вклад в развитие российской науки. На основании проводимых им исследований в инструкцию по рокситромицину (рулиду) включены показания к его назначению при ИППП. В инструкцию по азитромицину (сумамеду) включена схема 1,0 г в 1—7—14-й дни при осложненных формах хламидийной инфекции. Впервые изучена концентрация инъекционной формы азитромицина (сумамеда) в тканях матки. Проведенные фармакокинетические исследования всех антибиоти-

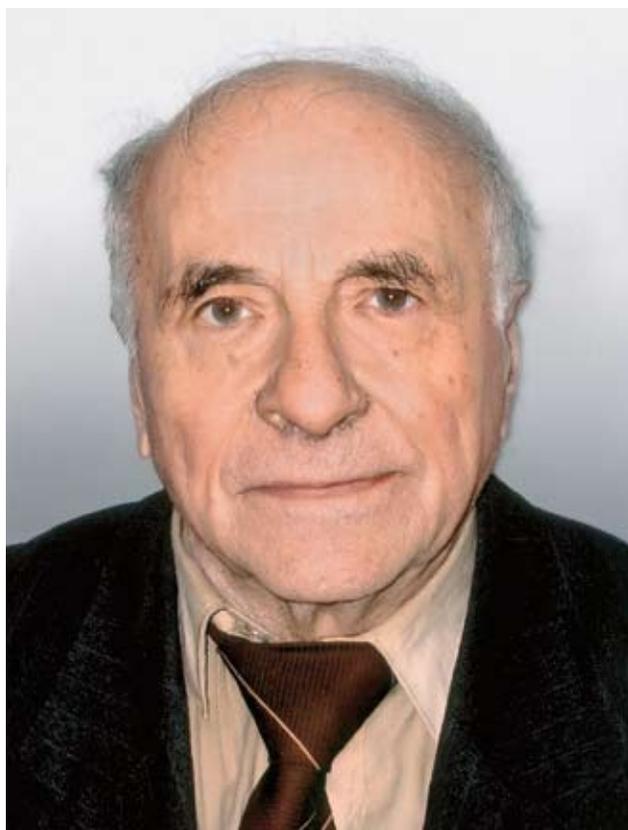
ков пенициллинового ряда у больных сифилисом в амниотической, спинномозговой жидкости, в сыворотке крови позволили создать новый алгоритм лечения больных. Под его руководством защищены 18 кандидатских и 4 докторские диссертации. Он автор 413 научных работ, в том числе 7 монографий, 4 руководств для врачей, редактор 2 монографий, соредактор и автор 2 глав руководств для врачей по ИППП (М., 2006). Им написаны 3 главы в 2-томном руководстве для врачей «Клиническая дерматовенерология» (М., 2009), глава по ИППП в руководстве для урологов «Инфекции и воспаления в урологии» (под редакцией А.С. Переверзева и М.И. Кочан (М., 2007).

Чеботарев В.В. — автор 3 патентов на изобретения. Более 10 лет был в составе редакционного совета журнала «Вестник дерматологии и венерологии». В настоящее время член редакционного совета 3 журналов. Постоянный участник Всероссийских съездов и зарубежных конгрессов.

Вячеслав Владимирович обладает широким кругозором, высоким педагогическим мастерством, нравственными и деловыми качествами, пользуется заслуженным уважением дерматовенерологов России.

Редакция журнала поздравляет юбиляра с днем рождения, желает ему благополучия и дальнейших творческих успехов.

Г.Д. СЕЛИССКИЙ К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



Недавно отметил 80-летний юбилей ведущий научный сотрудник НИИ медицины труда РАМН, д.м.н. Генрих Давидович СелиССкий.

В 1952 г. СелиССкий Г.Д. окончил Ташкентский медицинский институт, а в 1961 г. — клиническую ординатуру при кафедре кожных и венерических болезней РГМУ.

В 1967 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «История развития учения о пиодермитах в России», а в 1993 году — докторскую диссертацию на тему «Особенности клиники, патогенеза профессиональных дерматозов от воздействия производственных химических факторов. Совершенствование методов профилактики».

На базе Научно-исследовательского института медицины труда РАМН СелиССким Г.Д. подготовлена плеяда специалистов — дерматологов-профпатологов для работы в территориальных учреждениях кожно-венерологического профиля. Им опубликовано более 400 печатных работ, 11 мо-

нографий, справочных, научных изданий, пособий по дерматологии, венерологии, профпатологии. Генрих Давидович является автором нескольких изобретений. Им впервые были описаны случаи профессионального васкулита, развивающегося на фоне висцеропатий, гинекологических расстройств, аллергического шока в результате воздействия противоопухолевых антибиотиков. Им описаны также «синдром обожженного рта» от воздействия фрегренов, кожно-респираторный синдром от контакта с экзотическими породами деревьев.

Его многолетняя деятельность всегда была направлена на развитие отечественной промышленно-экологической дерматологии.

СелиССкий Г.Д. награжден значком «Отличнику здравоохранения», отмечен Грамотой Минздрава РСФСР.

Редакция журнала поздравляет юбиляра и желает ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

Статьи, опубликованные в журнале «Вестник дерматологии и венерологии» в 2009 году

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Указ Президента РФ о награждении государственными наградами Российской Федерации 1, 4
Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 622 от 05.11.2008 г. 1, 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Гайдаш А.А., Карачева Ю.В., Прохоренков В.И., Новиков А.И., Синица Л.Н., Семенова О.И. и соавт.
Коллаген-протеогликановый комплекс кожи при акантолитической пузырьчатке по данным атомно-силовой микроскопии и ИК-спектроскопии 2, 4
Хайрутдинов В.Р., Жуков А.С., Пономарев И.А., Грашин Р.А., Самцов А.В., Имянитов Е.Н.
Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели в формировании риска развития псориаза 4, 4
Хайрутдинов В.Р., Пономарев И.А., Жуков А.С., Самцов А.В., Имянитов Е.Н.
Новая генетическая детерминанта псориаза — ile4791eu полиморфизм гена каспазы-10 1, 12

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Воронова О.А., Герасимова Н.М.
Научные подходы к изучению качества жизни больных урогенитальными инфекциями 2, 20
Гърыльова С.Н., Рукша Т.Г., Арутюнян Г.А.
Особенности эпидемиологии и клинических проявлений меланомы кожи в Красноярском крае 6, 21
Кубанов А.А., Мартынов А.А., Надгериева О.В.
Развитие высокотехнологичной медицинской помощи по профилю дерматовенерология в федеральных медицинских учреждениях и особенности ее оказания на примере Государственного научного центра дерматовенерологии 3, 13
Кубанова А.А., Кубанов А.А., Лесная И.Н., Мартынов А.А.
Нормативно-правовое регулирование государственной политики в сфере здравоохранения в вопросах оказания специализированной помощи населению Российской Федерации 5, 4
Кубанова А.А., Мартынов А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А., Пирогова Е.В.
Современные информационные технологии в деятельности специализированных дерматовенерологических учреждений 6, 4
Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В., Кубанов А.А., Лесная И.Н.
Опыт организации системы контроля качества серологической диагностики сифилиса в РФ 5, 27
Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Уфимцева М.А.
Способ оценки эффективности деятельности кожно-венерологических учреждений 5, 15

Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Уфимцева М.А., Гришаева Е.В.
Обеспечение контроля качества дерматовенерологической помощи 6, 16
Малышевская Н.П., Бакуров Е.В.
Роль и задачи кожно-венерологических учреждений в организации раннего выявления злокачественных новообразований кожи 5, 22
Никулин Н.К., Мишианов В.Р.
Эпидемиология и динамика заболеваемости сифилисом в Нижегородской области 4, 9
Пашинян А.Г., Джаваева Д.Г., Арутюнян Г.Б.
Критерии оценки качества оформления медицинской документации в лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля 1, 15
Рахматулина М.Р.
Результаты изучения особенностей сексуального поведения несовершеннолетних различных социальных групп 2, 13
Сърнева Т.А., Малышевская Н.П.
Алгоритм межведомственного взаимодействия дерматовенерологов и акушеров-гинекологов по профилактике сифилиса среди беременных и новорожденных 4, 14
Шакуров И.Г., Перцева И.В., Балтер И.А., Табашикова А.И.
Социально-гигиеническая характеристика пациентов государственных и частных медицинских учреждений, оказывающих дерматовенерологическую помощь 3, 20

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Знаменская Л.Ф., Катунина О.Р., Яковлева С.В.
Первичные лимфомы кожи 3, 25
Каганова Н.Л., Фриго Н.В., Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф.
Генетические аспекты псориаза 4, 20
Катунина О.Р.
Роль врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе псориаза 5, 43
Катунина О.Р., Резайкина А.В.
Современные представления об участии кожи в иммунных процессах 2, 39
Китаева Н.В., Фриго Н.В., Волков И.А., Лихарева В.В.
Биомикрочипы и возможность их применения в дерматовенерологии 6, 33
Кубанов А.А., Петровский Ф.И.
Активированный пирицион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение 5, 35
Махнева Н.В., Белецкая Л.В.
Молекулярно-биологическая характеристика десмосом как системы межклеточного соединения 2, 25
Павлова О.В., Скрипкин Ю.К.
Новые аспекты патогенеза атопического дерматита: психонейроиммунные взаимодействия 1, 38

Рахматулина М.Р., Нечаева И.А.

Патогенетические и клинико-диагностические аспекты папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей 1, 42
Рахматулина М.Р., Шаталова А.Ю.

Современные представления о микробиоценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста 3, 38

Резайкин А.В., Кубанова А.А., Резайкина А.В.

Неинвазивные методы исследования кожи 6, 28

Хрянин А.А., Решетников О.В., Коломиец Л.А.

Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции 5, 49

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Катунина О.Р.

Особенности нарушений Т-клеточных иммунных процессов в коже больных ограниченной склеродермией и их динамика в процессе УФА-1 терапии 6, 74

Горячева Т.А., Самсонов В.А., Катунина О.Р.

Клинико-иммуноморфологический анализ изменений содержания ключевых эффекторных клеток воспалительного инфильтрата кожи больных атопическим дерматитом под действием узкополосного (311 нм) спектра ультрафиолета 6, 52

Горячева Т.А., Самсонов В.А., Катунина О.Р.,

Волнухин В.А.

Анализ структурных изменений кожи больных атопическим дерматитом под влиянием узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии 3, 43

Гуцин А.Е., Фриго Н.В., Дударева Л.А., Топоровский Л.М., Ротанов С.В.

Перспективы применения полимеразной цепной реакции в диагностике ранних форм сифилиса 1, 46

Дороженко И.Ю., Львов А.Н.

Психические расстройства, провоцируемые хроническими дерматозами: клинический спектр 4, 35

Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н., Герасимова Н.М.,

Сергеев А.Г., Михайлова О.О., Резайкин А.В.

Генетические различия штаммов *M. hominis*, выделенных от женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза 6, 85

Жилова М.Б., Каганова Н.Л., Фриго Н.В., Знаменская Л.Ф.,

Волков И.А., Волнухин В.А.

Выбор генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК. Разработка протокола исследования для изучения прогнозирования эффективности и безопасности ультрафиолетовой терапии больных псориазом 6, 59

Ключарева С.В., Чупров И.Н., Савинов И.П., Романова В.Л.

Разнообразие морфологических проявлений базально-клеточного рака кожи (классификация ВОЗ 2006 год) 6, 67

Кунцевич Л.Д., Шибаева Е.В., Мишанов В.Р.,

Воронова Н.Ю., Никифорова Е.В.

Возбудители генитального кандидоза у женщин и их чувствительность к антимикотикам 4, 45

Лихарева В.В., Фриго Н.В., Рахматулина М.Р.,

Нурутдинова О.С., Шаталова А.Ю.

Разработка ДНК-чипа для комплексной диагностики ИППП 4, 49

Махнева Н.В., Молочков В.А., Белецкая Л.В.

Циркулирующие аутоантитела и оценка их роли в развитии аутоиммунной пузырчатки паранеопластического генеза 2, 47
Прядкина Е.В., Катунина О.Р.

Ультразвуковое сканирование, как неинвазивный метод диагностики базально-клеточного рака кожи 5, 63

Резайкин А.В.

Эффективность комплексной ультразвуковой диагностики органов малого таза и состояние гемодинамики в простатическом венозном сплетении у мужчин с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовых органов 4, 58

Резайкин А.В., Васенова В.Ю., Бутов Ю.С.

Состояние реактивности микроциркуляторного русла нижних конечностей при онихомикозе 5, 69

Уджуху В.Ю., Ширишаква М.А.

Состояние фактора ингибирования миграции макрофагов у больных псориазом 4, 42

Шакурров И.Г., Глубокова И.Б., Табашникова А.И.

Психосоциальный статус и личностно-характерологические особенности пациентов с рубцовыми изменениями кожи 3, 50

Шебашова Н.В., Клеменова И.А., Резайкин А.В.

Видовое разнообразие грибов рода *Candida* при микозах кожи и онихомикозах 6, 81

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Дубенский В.В., Дубенский Вл.В., Гармонов А.А.

Новообразования кожи в практике дерматовенеролога.

Вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза и диагностики 1, 18

Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А., Фриго Н.В.,

Ротанов С.В., Рахматулина М.Р.

Разработка новой стратегии контроля над распространением инфекций, передаваемых половым путем, на территории Российской Федерации 3, 4

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Авдиенко И.Н., Кубанов А.А.

Эффективность дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии у больных атопическим дерматитом 3, 61

Александрова А.К., Суколин Г.И.

Клинические особенности синдрома Нетертона (наблюдения из практики) 1, 71

Балтабаев М.К., Кайбагарова А.А., Садыкова Д.А.

Случай хронического гранулематозного кандидоза 6, 104

Белоусова И.Э., Никонова С.М., Николаева Е.Н.,

Пирятинская В.А., Самцов А.В.

Трансформация грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому: клинико-морфологический и иммуногистохимический анализ 2, 60

Бутарева М.М., Каппушева И.А.

Ig-A линейный дерматоз у беременной 5, 75

Владимиров В.В.

Роль классификации фототипов кожи при выборе рациональной фототерапии 4, 65

Горланов И.А., Миляевская И.Р., Лейна Л.М.

Клиника, диагностика и лечение раннего врожденного сифилиса 3, 73

Денисова В.М., Васильев М.М.

Эрозивно-язвенный баланопостит в сочетании с гонорейной инфекцией 5, 125

Дмитрук В.С.

Карталилин — препарат выбора в наружной терапии хронических дерматозов 5, 99

Дмитрук В.С., Карталов М.Г., Дмитрук С.И.

Карталилин — альтернативное решение в комплексной терапии псориаза 2, 65

Знаменская Л.Ф., Яковлева С.В.

Нарушение эпидермального барьера и пути его коррекции 4, 85

Игнатовский А.В., Соколовский Е.В.

Вульвовагинальный кандидоз — практические аспекты 6, 113

Катунина О.Р.

Патоморфологические исследования в диагностике заболеваний кожи 4, 74

Кондрахина И.Н., Данилова А.А.

Современные подходы к наружной терапии акне лёгкой и средней степени тяжести 2, 68

Котельникова А.Б., Фролова О.И., Раева Т.В.,

Ишутина Н.П.

Клинико-метаболическая эффективность Гептрала (адеметионина) у больных псориазом с патологией гепато-билиарной системы 5, 103

Кочергин Н.Г.

Атопический дерматит, чувствительные участки кожи и выбор наружной терапии 4, 80

Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М., Теплюк Н.П.

К стероидной терапии тяжелых дерматозов 5, 93

Кубанова А.А., Рахматулина М.Р.

Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации 3, 78

Кунгуров Н.В., Сырнева Т.А., Корякина Е.Б.

Атипичные и редкие формы чесотки 1, 75

Мокроносова М.А.

Противостафилококковая иммунотерапия у больных атопическим дерматитом 1, 88

Монахов К.Н., Соколовский Е.В., Холодилова Н.А.

Коррекция нарушений эпидермального барьера у больных хроническими заболеваниями кожи с использованием Locobase REPAIR 5, 79

Мурашкин Н.Н., Мазитова Л.П., Намазова Л.С.

Особенности ангиогенеза и обоснование патогенетической терапии у детей, страдающих псориазом 1, 81

Огородова Л.М., Деева Е.В., Деев И.А.

Клиническая и патогенетическая эффективность разных режимов фармакотерапии при атопическом дерматите у детей 3, 64

Прошутинская Д.В., Волнухин В.А., Жилова М.Б.,

Боровая О.В.

Эффективность терапии больных витилиго ультрафиолетовым эксимерным лазером 4, 68

Рахматулина М.Р.

Эпизодическая терапия рецидивирующей герпетической инфекции: результаты проспективного постмаркетингового исследования 5, 120

Рахматулина М.Р., Нечаева И.А.

Иммунотропная терапия детей с папилломавирусной инфекцией препаратом ликопид 6, 109

Резайкин А.В., Зубарев А.Р.

Ультразвуковой скрининг больных урогенитальными инфекциями для формирования групп «повышенного онкориска» 5, 129

Рукавишников В.М.

Изменения ногтей при псориазе 2, 71

Самсонов В.А., Вавилов А.М., Матушевская Ю.И.

Ознобленная волчанка Бенъ-Теннессона — редкая разновидность саркоидоза 1, 64

Самсонов В.А., Чистякова И.А., Горячева Т.А.

Болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена как редкий вариант гистиоцитоза Х2, 54

Сергеев Ю.В., Касихина Е.И.

Онихомикозы: современные подходы к лечению 5, 117

Тамазова Л.А., Суворова К.Н.

Клиническая дифференциальная диагностика себорейной экземы 1, 68

Файзуллина Е.В., Файзуллин В.А., Файзуллин Я.В.

Клинико-диагностические критерии оценки эффективности коррекции рубцов препаратом Галадерм в лекарственной форме гель 10% 5, 113

Хамаганова И.В., Пивень Н.П., Ковганко И.А.

Опыт клинического применения крема «Розамет» 5, 133

Хобейш М.М.

Гептрал® в терапии псориаза 3, 84

Ширинский И.В., Баровская Н.А., Леонова М.И.,

Кожевников В.С., Ширинский В.С.

Опыт применения симвастатина при вульгарном псориазе 5, 88

Штиршнайдер Ю.Ю., Волнухин В.А.

Эффективность применения диодного лазера в лечении доброкачественных новообразований кожи 6, 98

Перламутров Ю.Н. и соавторы

Результаты Всероссийского многоцентрового открытого наблюдательного исследования «Эллипс» по определению эффективности, безопасности и переносимости различных

лекарственных форм Адвантана при лечении больных экземой 6, 116

КОСМЕТОЛОГИЯ И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Девликамова Ф.И., Орлова О.Р., Рахимуллина О.А.,

Рогожин А.А.

Нейрофизиологическая характеристика мимической мускулатуры верхней трети лица после многократного введения ботулотоксина типа А 1, 52

Мирзоева П.Н., Матушевская Е.В., Зайдиева Я.З.

Топические фитоэстрогены в коррекции инволюционных изменений кожи 3, 87

Напренко М.В.

Оптимизация использования токсина ботулизма типа А (Диспорт) в эстетической неврологии 6, 91

Панова О.С., Губанова Е.И., Лапатина Н.Г., Эрнандес Е.,

Шарова А.

Современные методы оценки гидратации и биомеханических свойств кожи 2, 80

Юсупов А.С.

Исследование эффективности и безопасности эпигаллокатехин-3-галлата (гель Галадерм) при проведении лазерной шлифовки

рубцов кожи 1, 59

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Якупов И.А., Завьялов А.И.

Научный вклад профессора П.С. Григорьева в развитие отечественной дерматовенерологии (к 130-летию со дня рождения) 5, 136

ХРОНИКА

III Всероссийский конгресс дерматовенерологов 6, 125

X Всероссийский съезд дерматовенерологов 1, 96

Награждены медалью РОДВ в 2008 году 1, 101

Первый Байкальский симпозиум «антивозрастная и восстановительная медицина» 1, 100

ЮБИЛЕИ

Воронина Л.Г. (60 лет со дня рождения) 5, 145

Гладько В.В. (60 лет со дня рождения) 5, 147

Земцов М.А. (55 лет со дня рождения) 5, 144

Никулин Н.К. (70 лет со дня рождения) 2, 88

Панова О.С. (70 лет со дня рождения) 6, 130

Русак Ю.Э. (55 лет со дня рождения) 2, 90

Сасиков Б.М. (60 лет со дня рождения) 5, 142

Главинская Т.А. (85 лет со дня рождения) 3, 93

Скрипкин Ю.К. (80 лет со дня рождения) 3, 95

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Медицинская технология № ФС-2006/299-у от 26.10.2006.

Клинико-лабораторная диагностика лимфом кожи 4, 27

Медицинская технология № ФС-2007/086-у от 03.08.2007.

Дифференцированная топическая терапия больных псориазом 5, 56

Медицинская технология № ФС-2008/125 от 19.06.2008.

Дифференциальная диагностика эритродермической формы

грибовидного микоза и других эритродермий 1, 27

Медицинская технология № ФС-2008/156 от 23.07.2008.

Алгоритмы лабораторного обследования пациенток для диагностики

урогенитальной хламидийной инфекции 1, 33

Медицинская технология № ФС-2007/070-у от 24.04.2007.

Дифференцированная наружная терапия

экзематозных проявлений 6, 46

Подписаться на журнал
«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»
(второе полугодие 2010 года)
можно во всех почтовых отделениях связи России
в каталоге
АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»
«ГАЗЕТЫ. ЖУРНАЛЫ».
ИНДЕКС ПОДПИСКИ — 72082