

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.



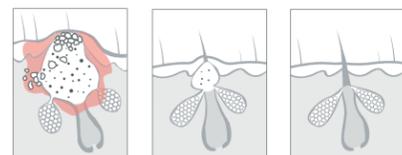
ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ № 3 / 2010



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

№3
2010

ЭЛОКОМ®

мометазона фуроат 0,1%

Эталон лечения аллергодерматозов у детей и взрослых¹



- **Быстрое наступление клинического эффекта²**
противовоспалительного, противозудного и антиэкссудативного
- **Высокая безопасность**
обладает высоким уровнем системной и местной безопасности, сравнимой с 1% гидрокортизоном^{2,3}
- **Удобство применения**
нанесение на кожу 1 раз в сутки, без цвета и запаха
- **Три формы Элокома (крем, мазь, лосьон)**
для любой локализации и стадии воспалительного процесса

1. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для врачей. Издание 3-е/Под ред. Ю.В. Сергеева – М.:МВД, 2006, с.96.
2. Medansky et al. Clinical Investigations of mometasone furoate – a novel nonfluorinated, topical corticosteroid. *Seminars in Dermatology*, 1987; Vol 6, 2: 94-100.
3. Prakash A. et al. Topical Mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* 1998, 55 (1): 145-163

Краткая инструкция по медицинскому применению

Мометазона фуроат лосьон 0,1% по 20 мл, в п/э флакон-капельницах; крем 0,1%, мазь 0,1% в тубах по 15 г;

Показания к применению: воспалительные явления и зуд при дерматозах, поддающихся глюкокортикостероидной терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата или к ГКС. Розовые угри, периоральный дерматит, бактериальная, вирусная или грибковая инфекция кожи, туберкулез, сифилис, поствакцинальные реакции, беременность или период лактации (лечение обширных участков кожи, длительное лечение). **Способ применения:** несколько капель лосьона Элоком или тонкий слой крема или мази Элоком на пораженные участки кожи один раз в день. **Побочное действие:** редко — раздражение и сухость кожи, жжение, зуд, фолликулит, гипертрихоз, угревая сыпь, гипопигментация, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, мацерация кожи, присоединение вторичной инфекции, признаки атрофии кожи, стрии, потница. **Особые указания:** при нанесении на большие участки кожи в течение длительного времени, при применении окклюзионных повязок, возможно развитие системного действия ГКС. Следует избегать попадания в глаза. Дети должны получать минимальную дозу препарата, достаточную для достижения эффекта; лосьон не назначается детям до 2-х лет. **Условия хранения:** при температуре от 2 до 25 °С, в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** по рецепту. Подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению. Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.



Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

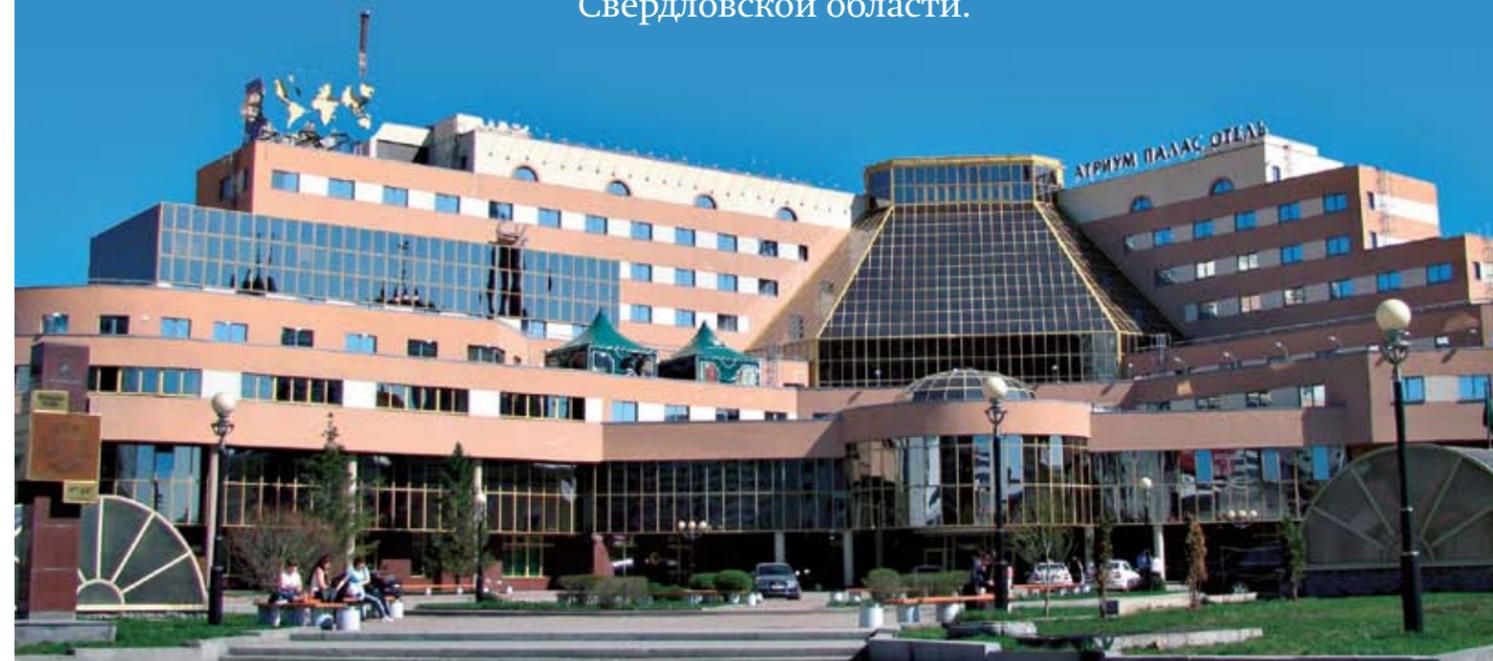
ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2
Тел. (495) 916-71-00. Факс (495) 916-70-94

SP-PR-04-01-09

Уважаемые коллеги!

В соответствии с принятыми решениями III Всероссийского конгресса дерматовенерологов место проведения мероприятия 2010 года определяется на основании заявок региональных отделений Российского общества дерматовенерологов.

К 1 декабря 2009 года в адрес Исполнительного комитета поступила заявка от регионального отделения РОДВ Свердловской области.



Рады сообщить Вам время и место проведения XI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов:

9–12 ноября 2010 года,
г. Екатеринбург.

Местом проведения выбран
«Центр международной торговли Екатеринбург»
(г. Екатеринбург, ул. Куйбышева, д. 44).

В ближайшее время будет подготовлена информация по условиям участия в работе съезда.

Адрес Оргкомитета:

107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6, ком. 403
Тел: (499) 785-20-21

E-mail: registration@cnikvi.ru; romancova@cnikvi.ru; congress@cnikvi.ru

Официальный сайт: www.cnikvi.ru



Учредители

Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Минздравсоцразвития России»



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

3'2010

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 3 200 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)

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Н.В. КУНГУРОВ, М.М. КОХАН, И.А. КУКЛИН, О.Г. РИМАР
О совершенствовании оказания специализированной
медицинской помощи больным злокачественными
лимфомами кожи

4

ORGANIZATION OF HEALTH SERVICE

N.V. KUNGUROV, M.M. KOKHAN, I.A. KUKLIN, O.G. RIMAR
Revisited improvement of specialized medical aid for
patients with malignant cutaneous lymphomas

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В. СИДОРЕНКО, В.С. СОЛОМКА, О.С. КОЖУШНАЯ, Н.В. ФРИГО
Методы типирования возбудителей инфекций,
передаваемых половым путем (*N. Gonorrhoeae*,
C. Trachomatis, *T. Pallidum*)

12

LITERATURE REVIEW

S.V. SIDORENKO, V.S. SOLOMKA, O.S. KOZHUSHNAYA, N.V. FRIGO
Methods for typing std pathogens (*N. Gonorrhoeae*,
C. Trachomatis, *T. Pallidum*)

М.Р. РАХМАТУЛИНА, М.Ю. ВАСИЛЬЕВА

Интернет как источник информации о сексуальном
и репродуктивном здоровье для подростков

22

M.R. RAKHMATULLINA, M.YU. VASILYEVA

Internet as a source of information on sexual and
reproductive health for teenagers

М.Б. ЖИЛОВА, М.М. БУТАРЕВА, В.А. ВОЛНУХИН

Современные аспекты фототерапии псориаза

27

M.B. ZHILOVA, M.M. BUTAREVA, V.A. VOLNUKHIN

Current aspects of psoriasis phototherapy

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.А. САВЧЕНКО, Т.Г. РУКША, В.В. САЛМИН, Л.Д. ЗЫКОВА
Результаты экспериментального изучения воздействия
УФ-облучения на фоточувствительный белок кожи

33

SCIENTTIFIC RESEARCHES

I.A. SAVCHENKO, T.G. RUKSHA, V.V. SALMIN, L.D. ZKOVA
Results of an experimental study of the UV radiation effect
on the photosensitive skin protein

Г.Л. КАТУНИН, Н.В. ФРИГО, С.В. РОТАНОВ, Н.В. КИТАЕВА,
В.Г. НЕСТЕРЕНКО, А.П. СУСЛОВ

Автоматизированный учет результатов исследования
ликвора в реакции пассивной гемагглютинации
в диагностике нейросифилиса

37

G.L. KATUNIN, N.V. FRIGO, S.V. ROTANOV, N.V. KITAYEVA, V.G. NESTERENKO,
A.P. SUSLOV

Automated assessment of spinal fluid examination results
in passive hemagglutination reaction in neurosyphilis
diagnostics

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Н.К. АБУДУЕВ, О.А. БУРЦЕВ

Клиническая эффективность микроволновой
терапии инфекционно-воспалительных заболеваний
урогенитального тракта

43

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

N.K. ABUDUYEV, O.A. BURTSEV

Clinical efficacy of the microwave therapy for infectious and
inflammatory diseases of the urogenital system

В.В. ЧЕБОТАРЕВ, М.А. ЗЕМЦОВ, Н.В. ЧЕБОТАРЕВА

К выходу клинических рекомендаций Российского
общества дерматовенерологов «Дерматовенерология,
2008» (часть 1 — сифилис)

46

V.V. CHEBOTAREV, M.A. ZEMTSOV, N.V. CHEBOTAREVA

About the issue of clinical recommendations of the
Russian Association of Dermatologists and Venereologists
Dermatology 2008 (Part 1 — Syphilis)

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

М.Н. ШЕКЛАКОВА

Оценка эффективности применения нового препарата
пиритиона цинка Цинокап® в терапии больных
себорейным дерматитом

49

DRUGTREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

M.N. SHEKLAKOVA

Assessment of the efficacy of a new zinc pyrithione
drug, Cinocap®, for treatment of patients with seborrheic
dermatitis

О.В. ДЁГТЯРЕВ, О.А. МЕСНЯНКИНА, В.З. НАУМОВ

Применение Гептрала® (адemetионина) в терапии
поражений печени у больных лепрой

57

O.V. DEGTYAREV, O.A. MESNYANKINA, V.Z. NAUMOV

Using Heptral® (Ademetionine) to treat hepatic affections in
leprosy patients

Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ, Н.И. ЧЕРНОВА

Современный подход к совершенствованию терапии
баланопоститов

61

YU.N. PERLAMUTROV, N.I. CHERNOVA

Current approach to improving balanoposthitis therapy

А.Л. БАКУЛЕВ, А.Н. ПЛАТОНОВА

Современные подходы к классификации топических
глюкокортикостероидов в России и за рубежом

67

A.L. BAKULEV, A.N. PLATONOVA

Modern approaches to the classification of topical
glucocorticosteroids in Russia and abroad

А.А. КУБАНОВА, Н.В. КОЖИЧКИНА

Бинафин в лечении микоза ногтей

70

A.A. KUBANOVA, N.V. KOZHICHKINA

Binafin in treatment of nail mycosis

Ю.А. БЕЛКОВА, Д.Д. ПЕТРУНИН

О местном применении антибактериальных препаратов
в терапии акне

75

YU.A. BELKOVA, D.D. PETRUNIN

About local administration of antibacterial drugs for acne
therapy

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.М. КАТХАНОВ, О.А. КАТХАНОВА, М.М. ТЛИШ

Случай акрокератоза псориазиформного Базекса

87

A CASESTUDY

A.M. KATKHANOV, O.A. KATKHANOVA, M.M. TLISH

A case study of acrokeratosis paraneoplastica
(Bazex syndrome)

В.Н. ГРЕБЕНЮК, Т.Н. ГРИШКО, М.Н. ЧАМУРЛИЕВА, А.А. СОКОЛОВА

Линейный дерматоз, развившийся у детей раннего
возраста на фоне аллергических болезней: клиническое
наблюдение

90

V.N. GREBENYUK, T.N. GRISHKO, M.N. CHAMURLIYEVA, A.A. SOKOLOVA

Linear dermatosis developed in infants against the
background of allergic diseases: a clinical study

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****КОСМЕТОЛОГИЯ**

Е.И. ГУБАНОВА

Функциональное состояние красной каймы губ: влияние
возраста и заместительной гормонотерапии**94****COSMETOLOGY**

YE.I. GUBANOVA

Functional condition of the lip skin: effect of the age and
hormone replacement therapy**ЮБИЛЕЙ**

С.Г. МАРДАНЛЫ

К 55-летию

100**JUBILEES**

S.G. MARDANLA

On the 55th anniversary

ХРОНИКАНазваны победители всероссийского конкурса
«Лучший врач года-2010»**102****CHRONICLE**News from the Ninth All-Russian Contest
The Best Doctor of the Year

О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ КОЖИ

Н.В. КУНГУРОВ, М.М. КОХАН, И.А. КУКЛИН, О.Г. РИМАР

Revisited improvement of specialized medical aid for patients with malignant cutaneous lymphomas

N.V. KUNGUROV, M.M. KOKHAN, I.A. KUKLIN, O.G. RIMAR

Об авторах:

Н.В. Кунгуров — директор, ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», д.м.н., профессор

М.М. Кохан — руководитель научного клинического отдела ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», д.м.н., профессор

И.А. Куклин — старший научный сотрудник научного клинического отдела ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», к.м.н.

О.Г. Римар — младший научный сотрудник научного клинического отдела ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий»

Проведен анализ ответов руководителей кожно-венерологических учреждений на стандартизованную анкету по вопросам регистрации больных злокачественными лимфомами кожи (ЗЛК), диспансерному наблюдению, диагностике, терапии пациентов, взаимодействию со смежными специалистами. Выявлены недостатки и сложности в организации оказания специализированной медицинской помощи больным ЗЛК на территориях Российской Федерации, разработаны перспективные направления совершенствования помощи больным ЗЛК.

Ключевые слова: злокачественные лимфомы кожи, заболеваемость, диагностика, лечение, организация, оказание медицинской помощи.

The authors analyzed the responses from directors of dermatovenerology institutions to a standardized questionnaire with questions about recording patients with malignant cutaneous lymphomas, follow-up care, diagnostics, treatment of patients, cooperation with experts in allied fields. They also revealed defects and problems in the organization of specialized medical aid for patients with malignant cutaneous lymphomas in the territory of the Russian Federation, and developed prospective methods for improvement of aid rendered to patients with malignant cutaneous lymphomas.

Key words: malignant cutaneous lymphomas, morbidity rate, diagnostics, treatment, organization, provision of medical aid.

Проблема своевременной диагностики и эффективного лечения злокачественных лимфом кожи (ЗЛК), как и других новообразований, является одной из наиболее актуальных проблем медицины, затрагивает многие аспекты жизни общества и поэтому имеет статус государственной [1—4]. Злокачественные Т-клеточные лимфомы кожи (Т-ЗЛК) составляют подавляющее большинство из диагностируемых ЗЛК, достигая, по данным разных авторов, от 65 до 90% от всех зарегистрированных случаев [5, 6]. Т-ЗЛК относятся к наиболее тяжелым пролиферативным заболеваниям кожи с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Актуальность обращения к проблеме ЗЛК определяется отсутствием достоверных дан-

ных о заболеваемости на территориях Российской Федерации, объективной сложностью диагностики на ранних стадиях развития заболевания; сложностью проведения терапии, что подчас связано с отсутствием взаимодействия с онкологами и гематологами, а также с отсутствием современных организационных решений по осуществлению специализированной помощи больным ЗЛК [2, 7, 8].

По данным литературы, заболеваемость ЗЛК в мире варьирует от 0,3 до 1,18 на 100 000 населения и продолжает увеличиваться, а в США, по данным эпидемиологических исследований, количество вновь диагностируемых ЗЛК за последние 30 лет увеличилось в 3 раза [9, 10]. Доступные источники научных публикаций позволяют сравнить фактические данные о регистрации ЗЛК в различные временные интервалы в отдельных странах мира (табл. 1).

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют об увеличении относительных показателей годичной регистрации новых случаев Т-ЗЛК в США и европейских странах, при этом заболеваемость за последнее десятилетие возросла в 1,5—2,0 раза.

Изучение заболеваемости ЗЛК (Т-ЗЛК) населения России по стандартизованным данным затруднено из-за неполноценности существующей системы статистического учета. Так, в статистических отчетных формах (основанных на использовании МКБ 10) ЗЛК подлежат учету в общем разделе злокачественных новообразований (С00-С97), в рубрике злокачественных новообразований лимфатической и кровяной ткани (С81—С96) и в группе злокачественных лимфом (С84), где первичные кожные лимфомы регистрируются вместе с другими периферическими лимфомами. Таким образом, существующая система статистического учета позволяет судить о заболеваемости ЗЛК лишь косвенным путем, основываясь на динамике изменений всей группы злокачественных новообразований лимфоидной ткани.

В связи с этим сведения, касающиеся распространенности ЗЛК в Российской Федерации, базируются на данных госпитализируемой заболеваемости и учета диспансерных больных в кожно-венерологических учреждениях (КВУ) различного уровня и специализированных дерматологических клиниках. В работе Е.М. Лезвинской и соавт. [7] при анализе динамики заболеваемости ЗЛК в Московской области указано на ее волнообразный характер: снижение в 1980-е годы и подъем в 1990-е годы. Так, диапазон ежегодных колебаний среднего интенсивного показателя заболеваемости за период 1978—1998 гг. составил от 0,14 до 0,33 на 100 000 населения.

В группе больных Т-ЗЛК подавляющее большинство составляют больные грибковым микозом-ГМ (93,0%), в остальных случаях диагностируются редко встречаемые формы, например, лимфоматозный папулез и др. [16, 17]. Важно подчеркнуть, что, по мнению большинства авторов, случаи наблюдения больных с эритродермическим вариантом течения ГМ являются далеко не единичными, а составляют от 17,3 до 45,2% от всех случаев [7, 18].

Научные исследования последнего десятилетия дополнили знания о ЗЛК новыми данными и позволили разработать современную классификацию заболевания, известную под названием «WHO/EORTC 2006» — классификация ВОЗ/Европейской организации исследования и терапии рака, в которой четко представлены возможные виды Т-ЗЛК: грибковый микоз и его варианты — фолликулотропный, педжетоидный и по типу «гранулематозной вялой кожи», а также синдром Сезари и другие редкие формы ЗЛК [6, 19].

Обсуждая проблему диагностики ЗЛК, многие исследователи признают объективные трудности создавшегося положения: с одной стороны, неспецифичность первичных кожных проявлений, что делает их мало отличимыми от проявлений при хронических дерматозах, с другой — наличие категории больных, у которых высыпания позволяют заподозрить или даже клинически диагностировать ЗЛК, но на этом этапе развития заболевания данные гистоморфологических исследований малоинформативны и часто носят только предпочтительный характер относительно наличия ГМ, что требует повторных исследований кожи в динамике наблюдения [1, 20, 21]. Именно поэтому в литературе приводятся данные о необходимости создания групп диспансерного наблюдения подобных пациентов, находящихся в категории «подозрение на наличие ЗЛК».

Таблица 1

Заболеваемость Т-ЗЛК (в среднем в течение 1 года)

Источник	Страна	Период наблюдения, годы	Количество случаев на 100 000 населения в год
V. Criscione, M. Weinstock A. [4]	США	1995—1999	0,49
		2000—2003	0,71—0,87
M. Weinstock, J. Horm [11]	США	1985—1989	0,36
P. Bradford [10]	США	2001—2005	0,41—0,77
M. Riou-Gotta и соавт. [12]	Франция	1980—1984	0,21
		2000—2003	0,57
L. Vakeva и соавт. [13]	Финляндия	1997—1999	1,75
M. Saunes, T. Lund Nilsen [14]	Норвегия	1980—1984	0,16
		2000—2003	0,29
A. Stang и соавт. [15]	Германия	1998—2002	0,32—0,6

Сложности в диагностике ГМ определяют высокую продолжительность преддиагностического периода (от момента первых клинических проявлений до окончательной морфологической верификации): у больных с классическим течением ГМ — до 5 лет, при эритродермической форме Т-ЗЛК — до 1,5—2,0 лет [22—24]. Длительное время пациенты наблюдаются с диагнозом «эритродермия неясного генеза» или другими дерматологическими диагнозами (атопический дерматит, экзема, псориаз).

Терапевтическая тактика ведения больных с установленными диагнозами ЗЛК описана в Клинических рекомендациях, изданных в 2008 г. [25], а в отношении ГМ при оказании специализированной, стационарной помощи определена «Стандартом медицинской помощи больным с грибовидным микозом» (утвержден приказом МЗиСР № 855 от 15.12.2006 г.), при оказании амбулаторно-поликлинической помощи — «Стандартом медицинской помощи больным с кожной Т-клеточной лимфомой» (утвержден приказом МЗиСР № 804 от 26.12.2007 г.). В то же время вопросы организации специализированной дерматологической помощи больным ЗЛК в последние годы остаются без должного внимания и недостаточно освещены в научной печати.

Учитывая изложенное, нами было проведено изучение состояния работы КВУ различного уровня по вопросам диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных ЗЛК (учитывая преобладание в структуре Т-ЗЛК), конечной целью которого являлись научное обоснование и разработка рекомендаций по совершенствованию специализированной медицинской помощи больным ЗЛК, оказываемой в КВУ на территории Российской Федерации.

С целью получения фактических данных была разработана стандартизованная анкета для руководителей КВУ, содержащая 24 вопроса по разделам регистрации больных ЗЛК, диспансерному наблюдению, диагностике, терапии пациентов, взаимодействию со специалистами смежных профессий (онкологами и гематологами). Полученные ответы на вопросы анкеты послужили материалом для формирования табличной базы данных (Microsoft Office 2003 с использованием обработчика баз данных — Access

2003). Проведен контекстный, экспертный и статистический анализ материалов, полученных из 35 КВУ, расположенных на территории 4 федеральных округов (ФО) Российской Федерации: Уральского (УФО), Сибирского (СФО), Дальневосточного (ДФО), Приволжского (ПФО), включая республики Хакасия, Алтай, Тыва, Саха-Якутия; края — Алтайский, Красноярский, Хабаровский, Приморский, Пермский; 18 областных КВД и 8 городских (муниципальных) КВУ.

Установлено, что больные ЗЛК регистрируются и состоят на диспансерном учете только в 11 (31,4%) из 35 КВУ, в остальных обследованных КВУ диагностика ЗЛК и диспансерный учет больных не проводятся. По данным анкет, диспансерная работа с больными ЗЛК проводится лишь в 50,0% республиканских КВД, в 60,0% краевых КВД и лишь в 33,3% областных КВД. На территории УФО все субъектовые КВД сообщили о наличии диспансерного наблюдения за больными ЗЛК, в СФО — 66,7% от всех КВУ, в ДФО — 50,0%.

Общее число пациентов с ЗЛК, находящихся на диспансерном учете в КВУ в период 2007—2008 гг., суммированное по территориям ФО, представлено в табл. 2.

Установлены крайне низкие показатели учета больных ГМ, полностью отсутствует учет больных синдромом Сезари на территориях, население которых исчисляется несколькими миллионами жителей. В то же время известно, что ежегодная регистрируемая заболеваемость ЗЛК в развитых странах приближается к показателю 1:100 000 населения, а с учетом установленного в РФ уровня заболеваемости и доли ЗЛК в группе всех злокачественных заболеваний лимфоидной ткани (С82—85, 96) можно ожидать, что на анализируемых территориях ФО ежегодно могут заболеть ЗЛК от 30 до 100 пациентов, а в целом по РФ — до 450—500 больных в год. В США, по данным 16 региональных регистров больных ЗЛК (Surveillance, Epidemiology and End Results — SEER), охватывающим более ¼ всего населения страны, за период с 2001 г. по 2005 г. было диагностировано 3884 случая различных форм лимфопролиферативных злокачественных заболеваний кожи [10]. Даже при вышеприведенных минимальных показателях регистрации больных ЗЛК на тер-

Таблица 2

Диспансерное наблюдение больных ЗЛК на территориях РФ (2007—2008 гг.)

	УФО	СФО	ДФО	ПФО	Всего в 4 ФО
Периферические и кожные лимфомы (С.84)	17/17	1/3	3/10	2/5	23/35
Грибовидный микоз (С.84.0)	19/21	4/5	3/5	2/5	28/36
Синдром Сезари (С.84.1)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Стационарное лечение больных ЗЛК	25/37	9/13	5/11	3/10	42/71

риториях отмечается отчетливая динамика увеличения случаев ЗЛК во всех ФО в 2008 г. по сравнению с 2007 г. Например, число случаев ГМ увеличилось на 28,6%. При ответе на вопрос о стационарном лечении больных ЗЛК были представлены данные, свидетельствующие о значительно большем числе пациентов (42 — в 2007 г. и 71 — в 2008 г.), получавших лечение по поводу ЗЛК в КВУ. При этом кратность терапии составила от 1 до 3 раз в течение года, а длительность госпитального этапа лечения — от 15 до 43 койко-дней.

Анализ ответов на вопросы о применяемых диагностических подходах у больных ЗЛК представлен в табл. 3.

Практически во всех КВУ при постановке диагноза учитываются анамнестические и клинические данные, в большинстве учреждений (75,0—100%) проводится гистологическое исследование кожи, однако следует отметить, что, по данным онкологов, общий показатель морфологической верификации злокачественных заболеваний лимфатической ткани в 2007—2008 гг. достигал 95,6—96,2% [26, 27]. Крайне редко (только в 12,5—30,0% случаев) в диагностике ЗЛК используется метод иммунофенотипирования биоптата кожи (ИФТ). Установлено, что в 40,0% случаев гистологические исследования для уточнения диагноза ЗЛК проводятся в лабораториях онкологических учреждений, в 23,3% — в пато-

морфологических лабораториях областных и муниципальных больниц или диагностических центров, в 13,4% — на кафедрах патологической анатомии медицинских вузов, в 10,0% — в лабораториях КВУ, в 13,3% — в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» или ФГУ «УрНИИДВиИ Минздравсоцразвития».

В целях выявления причин низкого уровня диагностики ЗЛК или полного ее отсутствия все территории были кластеризованы на те, «где ЗЛК есть», и те, «где ЗЛК нет», установлены факторы, определяющие данную ситуацию (табл. 4).

Выявлено, что в территориальных КВУ, где диагностика ЗЛК и диспансерное наблюдение больных не проводится, более низкая укомплектованность специалистами, работает в 1,8 раза меньше врачей, имеющих высшую квалификационную категорию, а в консультативной работе в 1,7 раза реже участвуют научно-медицинские кадры. Частота направлений на гистологические исследования кожи и непосредственно для дифференциальной диагностики ЗЛК, в том числе с использованием ИФТ, на данных территориях была значительно ниже, реже осуществлялось взаимодействие со специалистами смежных дисциплин, повсеместно отсутствовали группы диспансерного наблюдения пациентов с подозрением на наличие ЗЛК.

Примером оптимизированного подхода к диагностике ЗЛК является использование в клинике

Таблица 3

Частота (в %) использования диагностических подходов у больных ЗЛК на территориях ФО Российской Федерации

При постановке диагноза учитываются:	УФО	СФО	ДФО	ПФО
Анамнестические и клинические данные	100	100	100	100
Гистологическое исследование кожи	100	81,8	75,0	100
Иммунофенотипирование биоптата кожи	30,0	27,3	12,5	12,5

Таблица 4

Факторы, определяющие низкий уровень диагностики ЗЛК в КВУ

Показатель	Территории, «где ЗЛК есть»	Территории, «где ЗЛК нет»
Укомплектованность врачами-дерматовенерологами, %	94,0	81,3
Доля врачей высшей категории, %	44,8	25,3
Консультации дерматологов к.м.н., д.м.н., %	83,3	50,0
Количество гистологических исследований в год	317/339	12/15
Количество гистологических исследований для исключения ЗЛК	50/59	6/8
ИФТ биоптата кожи, %	36,4	8,0
Наличие диспансерной группы больных ЗЛК	30,0	4,2
Консультации гематолога, %	91,7	35,7
Консультации онколога, %	100	50

ФГУ «УрНИИДВиИ Минздравсоцразвития» утвержденных медицинских технологий «Клинико-лабораторная диагностика злокачественных лимфом кожи» (Регистрационное удостоверение № ФС- 2006/299-У от 26.10.2006 г.) и «Дифференциальная диагностика эритродермической формы грибовидного микоза и других эритродермий» (Регистрационное удостоверение № ФС-2008/125 от 19.06.2008 г.)

В базе данных ФГУ «УрНИИДВиИ» имеются сведения более чем о 300 пациентах, у которых диагностика ЗЛК и терапия были проведены в клинике института за период с 1997 г. по 2007 г. Результаты диагностической работы за последние 2 года представлены в табл. 5.

В течение 2008—2009 гг. в гистологической лаборатории ФГУ «УрНИИДВиИ Минздравсоцразвития» проведены гистологические исследования 163 биоптатов кожи, а также осуществлена экспертиза 19 гистологических препаратов, полученных из территорий РФ. С целью постановки диагноза ЗЛК исследованы 64 образца кожи с преобладанием направительных диагнозов «эритродермия неясной этиологии» (65,6%). Из этого числа у 5 (11,9%) больных эритродермическая форма ЗЛК была подтверждена как морфологически, так и с использованием иммуногистохимического исследования. У 81,9% пациентов были найдены до-

стоверные морфологические признаки хронических дерматозов, а у 3 больных постановка окончательного диагноза была затруднена, однако эритродермическая форма ЗЛК не полностью исключалась, что требовало повторного гистологического исследования кожи.

Среди больных, направленных на гистологическое исследование с папулезно-бляшечными и/или опухолевыми очагами, выявлен случай гистиоцитарной саркомы, у 3 больных установлен диагноз псевдолимфомы (Т- и В-клеточного характера). Впервые диагностировано 6 случаев ГМ, лимфоматоидного папулеза, CD30+ крупноклеточной анапластической лимфомы. Все случаи диагностированных ЗЛК подтверждены результатами иммуногистохимических исследований.

Отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями определен необходимый комплекс диагностических исследований для уточнения стадии ЗЛК, вовлеченности в процесс внутренних органов, состояния иммунной системы [20]. Данные анкетирования показали, что такого рода исследования возможны в общетерапевтической сети и у специалистов-онкологов, однако доступность их ограничена такими факторами, как удаленность учреждений, необходимость предварительной записи, длительное ожидание, в отдельных случаях — взимание платы за исследования. С подобными про-

Таблица 5

Диагностика ЗЛК в ФГУ «УрНИИДВиИ Минздравсоцразвития» за 2008—2009 гг.

Показатель	Число обследованных	% соотношение
Обследовано больных эритродермиями неясного генеза	42	65,6 (от всех обследованных)
Установлен диагноз:		
Эритродермии, обусловленные хроническими дерматозами	34	81,9
Диагноз ЭФЗЛК не исключен	3	7,1
ЭФЗЛК	5	11,9
Обследовано больных с папулезно-бляшечными и/или опухолевыми очагами	22	34,4 (от всех обследованных)
Установлен диагноз:		
Хронические дерматозы	10	45,5
Псевдолимфомы	3	13,6
Гистиоцитарная саркома	1	4,5
ЗЛК	8	36,4
в том числе:		
ГМ I—III стадии	6	75,0 от всех ЗЛК
CD30+ крупноклеточная анапластическая лимфома	1	12,5 от всех ЗЛК
лимфоматоидный папулез	1	12,5 от всех ЗЛК

Примечание. ЭФЗЛК — эритродермическая форма ЗЛК.

блемами пациенты сталкиваются и при необходимости консультирования у гематологов. В ряде случаев, напротив, отмечается неоправданное направление больных с ранними стадиями ЗЛК на лечение в отделения химиотерапии и гематологии с применением протоколов полихимиотерапии, тогда как высокая клиническая эффективность может быть достигнута в условиях стационаров КВУ при использовании фотохимиотерапии (в том числе комбинированной), системных и топических глюкокортикостероидов (ГКС), интерферонотерапии, проспидинотерапии.

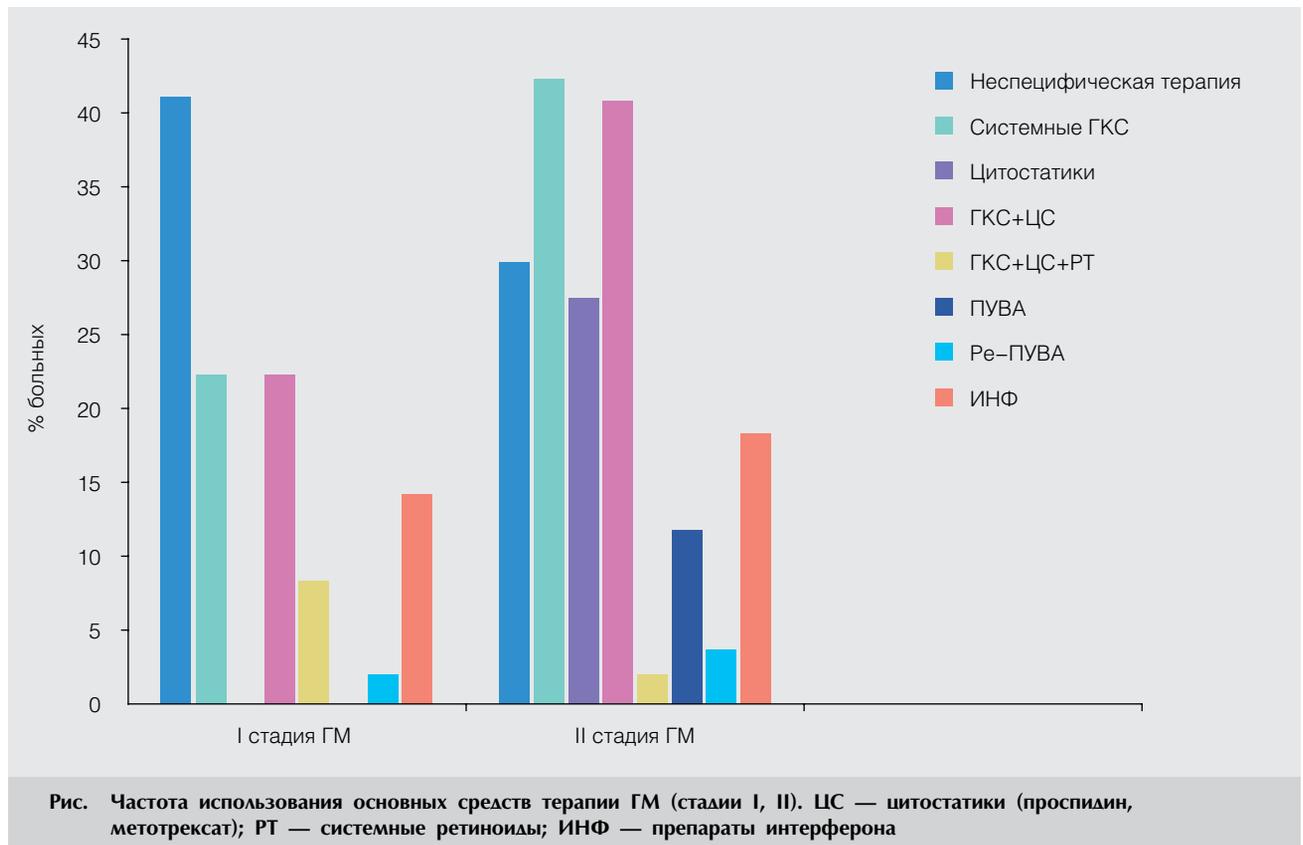
Обобщенные сведения о применяемых в территориальных КВУ методах лечения ЗЛК, в частности I и II стадий ГМ, представлены на рисунке.

Терапия I стадии ГМ осуществляется преимущественно неспецифическими средствами (в 41,1% случаев), системными ГКС и цитостатиками (22,3%), у 14,2% больных используются препараты интерферона. При II стадии ГМ доля применения неспецифических средств снижается, 42,3% больных назначаются системные ГКС, 40,8% — сочетанная терапия системными ГКС и цитостатиками, 11,7% — ПУВА-терапия, 18,3% — лечение препаратами интерферона. Анализ данных свидетельствует, что в целом проводимая терапия соответствует имеющимся стандартам, однако при ранних стадиях ГМ необоснованно редко используется

ПУВА-терапия, практически не применяется комбинация ПУВА-терапии с ретиноидами, препаратами интерферона, дерматотропными цитостатиками, недостаточно назначаются препараты интерферона, не проводится лечение такими методами, как электронно-лучевая и фотодинамическая терапия, экстракорпоральный фотоферез.

Дополнительные данные, полученные от руководителей территориальных КВУ, показывают, что в отдельных областях остается нерешенным вопрос об оплате территориальными фондами ОМС случаев госпитализации больных с подозрением на ЗЛК для проведения диагностических процедур, случаев лечения больных ГМ I—II стадии в специализированных дерматологических стационарах. Вместе с тем имеются сведения об отказах в проведении лечения больным ЗЛК в профильных онкологических или гематологических отделениях. Значительные сложности представляет материальное обеспечение приобретения препаратов для госпитального лечения больных ЗЛК вследствие их высокой стоимости, а также невозможность обеспечения необходимыми лекарствами (системные ГКС, ретиноиды, интерфероны) для длительной амбулаторной терапии.

В то же время анализ отечественных и мировых научных данных, опыт работы ФГУ «УрНИИДВиИ



Минздравсоцразвития» свидетельствуют, что терапия и диагностика ранних стадий ЗЛК могут проводиться в КВУ, а лечение пациентов с III—IV стадией ЗЛК, при которых показана полихимиотерапия, электронно-лучевая и рентгенотерапия, — в учреждениях онкологического профиля. Отмечено, что в Российской Федерации не проводятся многие методы терапии ЗЛК с доказанной эффективностью, с применением таких лечебных средств, как nitrogen mustard, carmustine, bexarotene, denileukin diftitox, vorinostat, нет достаточного количества аппаратов для проведения экстракорпорального фотофереза.

Заключение

Проведенные исследования выявили недостатки и сложности в организации оказания специализированной медицинской помощи больным ЗЛК на территориях Российской Федерации.

- Установлены низкий уровень регистрации ЗЛК в территориальных КВУ (31,4%), полное отсутствие диагностированных случаев в 68,6% учреждений; недостаточная организация диспансерного наблюдения группы больных ЗЛК.
- Выявлены факторы, определяющие неудовлетворительный уровень диагностирования ЗЛК, в том числе на ранних стадиях развития заболевания: недостаточное кадровое и ресурсное обеспечение, низкая диагностическая активность, трудности во взаимодействии со специалистами смежных профессий.
- Установлены низкая терапевтическая активность специалистов, недостаточное использование стандартных и выполнимых в КВУ методов патогенетической терапии ЗЛК (ПУВА-терапия, системные ретиноиды, интерфероны, экстракорпоральный фотоферез), что часто имеет объективные причины.

Вместе с тем в проекте «Порядка оказания специализированной медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля» предусматривается лечение и диспансерное наблюдение больных ЗЛК в КВУ. Проведенный анализ позволяет наметить ряд перспективных направлений совершенствования помощи больным ЗЛК:

- повышение уровня диагностической работы, в том числе с максимальным использованием морфологических и иммуноморфологических методов исследования, внедрение молекулярно-генетических методов диагностики ранних стадий ЗЛК;
- оптимизация терапии ЗЛК на ранних стадиях развития заболевания в учреждениях дерматовенерологического профиля с использованием всего спектра доступных фармако- и физиотерапевтических методов;
- разработка четких рекомендаций по диспансерному наблюдению и ведению больных ЗЛК

и групп пациентов с подозрением на развитие ЗЛК;

- разработка и научное обоснование новых организационных технологий, позволяющих сократить преддиагностический период, повысить результативность лечения на ранних стадиях заболевания, улучшить качество жизни и выживаемость больных;
- разработка тематических программ последипломного образования по вопросам диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных ЗЛК, основанных на современных доказательных научных данных;
- научное обоснование и разработка способов диагностики и терапии ЗЛК в формате новых медицинских технологий, методических рекомендаций, пособий для врачей;
- научное обоснование и подготовка предложений для принятия управленческих решений, регламентирующих и обеспечивающих взаимодействие со специалистами смежных профессий — онкологами и гематологами;
- подготовка предложений по разработке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЗЛК под эгидой РОДВ (Российского общества дерматовенерологов).

Литература

1. Вавилов А.М., Самсонов В.А., Димант Л.Е. и др. Иммуноморфологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2000; 4: 4—5.
2. Ястребов В.В., Разнатовский И.М. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. Санкт-Петербург: Сотис. 2000; 185.
3. Писклакова Т.П. Пути повышения эффективности оказания дерматоонкологической помощи населению пожилого и старческого возраста. *Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.* 2003; 6: 49—51.
4. Criscione V.D., Weinstock M.A. Incidence of Cutaneous T-Cell Lymphoma in the United States, 1973—2002. *Arch Dermatol.* 2007; 143 (7): 854—859.
5. Ламоткин И.А. Типы клинического течения грибовидного микоза. *Междунар. мед. журн.* 2001; 5: 427—428.
6. Знаменская Л.Ф., Катунина О.Р., Яковлева С.В. Первичные лимфомы кожи. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2009; 3: 25—37.
7. Лезвинская Е.М., Молочков В.А., Ларина Н.К. Заболеваемость злокачественными лимфомами кожи в Московской области и пути совершенствования лечебно-диагностической помощи больным. *Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.* 2000; 4: 12—17.
8. Willemze R., Dreyling M. Primary cutaneous lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2009; 20 (4): 115—118.
9. Weinstock M.A., Reynes J.F. The changing survival of patients with mycosis fungoides: a population-based assessment of trends in the US. *Cancer.* 1999; 85 (1): 208—212.
10. Bradford P.T., Devesa S.S., Anderson W. F. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood.* 2009; 113 (21): 5064—5073.
11. Weinstock M.A., Horm J.W. Mycosis Fungoides in the United States. Increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA.* 1988; 260: 42—46.
12. Riou-Gotta M.O., Fournier E., Mermet E. et al. Primary cutaneous lymphomas: A population-based descriptive study of 71 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2003. *Leukemia & Lymphoma.* 2008; 49(8): 1537—1544.

13. Vakeva L., Pukkala E., Ranki A. Increased risk of secondary cancers in patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *J. Investigative Dermatol.* 2000; 115(1): 62–65.
14. Saunes M., Nilsen T.I. L., Johannesen T.B. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway. *Br. J. Dermatol.* 2009; 160: 376–379.
15. Stang A., Streller B., Katalinic A., et al. Incidence of Skin Lymphoma in Germany. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16 (3): 214–222.
16. Кохан М.М., Куклин И.А. Эпидемиологические аспекты заболеваемости злокачественными лимфомами кожи. *Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем: Сб. науч. трудов Иркутского государственного медицинского университета.* 2001; 91–94.
17. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Сазонов С.В. и др. Алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики злокачественных лимфом кожи. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2002; 6: 16–19.
18. Куклин И.А., Кохан М.М. Клиничко-лабораторная диагностика злокачественных лимфом кожи. *Здравоохранение Урала.* 2003; 4: 9–13.
19. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105 (10): 3768–3785.
20. Овсянникова Г.В., Лезвинская Е.М. Злокачественные лимфомы кожи. *Consilium medicum.* 2005; 7 (1).
21. Pimpinelli N. Cutaneous lymphomas. *J EADV.* 2004; 18 (2): 67–68.
22. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М. М. и др. Пути совершенствования специализированной помощи больным дерматозами. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2002; 4: 35–37.
23. Молочков В.А., Шумский В.И. Дерматоонкология: проблемы и перспективы. *Альманах клинической медицины.* 2006; 9: 13–20.
24. Delfau-Larue M., Laroche L., Wechsler J., et al. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma. *Blood.* 2000; 96 (9): 2987–2992.
25. Клинические рекомендации. *Дерматовенерология.* Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2008: 42–50.
26. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. *Состояние онкологической помощи населению России в 2007 г.* М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009: 184.
27. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. *Состояние онкологической помощи населению России в 2008 г.* М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009: 192.

ЭГАЛЛОХИТ®

**Заживление
без рубцов и воспаления!**

**Улучшает эпителизацию
и предотвращает образование
патологических рубцов
после любых
повреждений кожи**

30 г ЭГАЛЛОХИТ®

30 г ЭГАЛЛОХИТ®

Телефон горячей линии:
8-500-555-55-82
Звонок по России бесплатный

MIRAX
PHARMIA

ЗАО «МираксФарма»
121059, Москва, ул. Брянская, д. 5
Тел. + 7 (495) 721 20 58
www.mirax-pharma.ru
www.egalohit.ru

МЕТОДЫ ТИПИРОВАНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

(*N. GONORRHOEAE, C. TRACHOMATIS, T. PALLIDUM*)

С.В. СИДОРЕНКО, В.С. СОЛОМКА, О.С. КОЖУШНАЯ, Н.В. ФРИГО

Methods for typing std pathogens (*N. Gonorrhoeae, C. Trachomatis, T. Pallidum*)

S.V. SIDORENKO, V.S. SOLOMKA, O.S. KOZHUSHNAYA, N.V. FRIGO

Об авторах:

С.В. Сидоренко — главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н., профессор

В.С. Соломка — старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.б.н.

О.С. Кожушная — младший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Н.В. Фриго — главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

Представлены данные о методах типирования возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*N.gonorrhoeae, C.trachomatis, T.pallidum*). Показано, что первоначально для типирования бактерий использовались фенотипические методы, однако они имеют ряд недостатков, которые ограничивают их применение. В настоящее время широкое распространение получили методы молекулярно-генетического типирования. Среди них более быстрыми темпами развивается типирование бактерий, основанное на мультилокусном секвенировании (Multilocus Sequence Typing — MLST). Однако схемы молекулярно-генетического типирования возбудителей ИППП в сравнении с другими бактериями разработаны недостаточно, что существенно затрудняет планирование мероприятий, направленных на снижение их распространения.

Ключевые слова: *N.gonorrhoeae, C.trachomatis, T.pallidum, фенотипирование, генотипирование, секвенирование.*

Phenotypic methods were initially used for bacterial typing yet they have a number of drawbacks limiting their use. Methods of molecular and genetic typing have become wide-spread today. Among these methods, bacterial typing based on multilocus sequence typing (Multilocus Sequence Typing — MLST) has been developing at the fastest rate. However, schemes of molecular and genetic typing of STD pathogens as compared to other bacteria are insufficiently developed, which considerably complicates the planning of measures aimed at the reduction of their spread.

Key words: *N. gonorrhoeae, C. trachomatis, T. pallidum, phenotyping, genotyping, sequence typing.*

Определение и классификация бактерий, в том числе передающихся половым путем (ИППП), относятся к числу ключевых задач клинической микробиологии и эпидемиологии. Специалистам необходимо знать, являются ли штаммы, изолированные от различных пациентов или из различных источников в окружающей среде, идентичными, генетически родственными или они не взаимосвязаны, и как связаны штаммы, циркулирующие на данной территории, со штаммами, распространенными на других территориях или в другие годы. Итогами анализа должны стать устранение возбудителя инфекции, а также выяснение закономерностей распространения, циркуляции и эволюции пато-

генных штаммов и клонов и создание мероприятий эпидемиологического контроля и прогноза, учитывающих эти закономерности. Одним из основных условий для этого является возможность выявлять сходство и различия между штаммами бактерий одного биологического вида, т. е. осуществлять типирование.

Исторически первоначально для типирования бактерий использовались фенотипические методы, основанные на выявлении таких свойств, как способность к утилизации отдельных субстратов (биохимическое типирование), наличие общих антигенных детерминант (серотипирование), чувствительность к бактериофагам (фаготипирование), а также к антибактериальным препаратам (типирование по антибиограмме). Отдельные фенотипические методы типирования бактерий, такие как серотипирование сальмонелл, сохраняют и, вероятно, еще долго

будут сохранять свое практическое значение. Однако для фенотипических методов характерен ряд недостатков, которые ограничивают их применение. Важнейшим из них является невозможность оценивать эволюционные связи и структуру бактериальных популяций. Фенотипические методы отличаются значительной трудоемкостью и недостаточной воспроизводимостью. Они, как правило, являются уникальными и предназначены для типирования бактерий в пределах конкретных биологических видов. Например, методологию фаготипирования стафилококков невозможно применить для типирования кишечной палочки. Важным моментом является то, что фенотип далеко не всегда соответствует определенному генотипу. Одинаковым спектром резистентности к антибактериальным препаратам могут обладать не только разные штаммы одного и того же вида, но и представители разных видов. Полностью идентичными спектрами резистентности могут обладать штаммы разных видов, например *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*. Указанные недостатки фенотипических методов типирования бактерий обусловили поиск новых методов типирования. К таким методам следует в первую очередь отнести метод молекулярно-генетического типирования, или генотипирования. Среди подходов такого типирования наибольшее развитие получило типирование бактерий, основанное на мультилокусном секвенировании (Multilocus Sequence Typing — MLST). Схемы MLST типирования разработаны более чем для 40 видов бактерий, для каждого из этих видов существуют международные базы данных. В стадии разработки находятся еще более 50 схем. Схемы молекулярно-генетического типирования возбудителей ИППП в сравнении с другими бактериями разработаны недостаточно, что существенно затрудняет планирование мероприятий, направленных на их сдерживание и распространение.

Общие принципы и методы типирования бактерий. Под типированием понимают фенотипический или генетический анализ изолятов бактерий на уровне вида/подвида, осуществляемый для выявления комплекса характеристик, специфичных для штаммов или клонов. Типирование используют для изучения динамики бактериальных популяций на различном уровне, начиная от отдельного человека или ограниченной экологической ниши (например, учреждения) и заканчивая глобальной экосистемой.

Важнейшей характеристикой любого метода типирования является его разрешающая способность, под которой подразумевают способность метода оценивать как отдельные типы, так и два штамма, случайно отобранные из бактериальной популяции. Для количественной оценки дискриминирующей способности методов типирования применяют индекс разнообразия Симпсона (D) [22, 30], который рассчитывают по формуле:

$$D = 1 - \frac{1}{N(N-1)} \sum_{j=1}^S n_j(n_j - 1),$$

где: S — число групп, на которое данный метод разделяет всю выборку штаммов, n_j — число штаммов в j -й группе; N — общее число штаммов в исследованной выборке.

В идеале для методов с максимальной разрешающей способностью индекс Симпсона должен быть равен 1. Это означает, что метод может отнести к различным типам два любых штамма. Однако необходимый уровень разрешающей способности определяется конкретными задачами типирования, к которым относятся:

- информационное обеспечение программ (систем) наблюдения за распространением инфекций на региональном, национальном или глобальном уровнях;
- расследование вспышек инфекционных болезней;
- изучение патогенеза инфекционных болезней, выявление групп (клонов) бактерий, обладающих повышенной вирулентностью;
- изучение динамики инфекционного процесса у отдельных пациентов (исключение или подтверждение предположений о рецидиве процесса или реинфекции).

Очевидно, что для изучения динамики инфекционного процесса у отдельных пациентов или расследования вспышек инфекционных болезней необходимы методы с максимальной разрешающей способностью. Методы, применяемые для решения национальных и глобальных задач, должны позволять выделять группы сходных бактерий (клонов).

Фенотипирование бактерий. Из фенотипических признаков для типирования бактерий можно использовать самые простые, такие как морфология и цвет колоний, но их разрешающая способность, как правило, незначительна. Так, на практике достаточно часто применяют типирование *Staphylococcus* spp. и *E. coli* по признаку образования гемолиза на плотных питательных средах, содержащих кровь. Наиболее распространенным методом является биотипирование, предполагающее оценку биохимической активности бактерий. Так, этот метод с успехом применяется для типирования *Acinetobacter* spp. [3] и некоторых других бактерий. В качестве первого ориентировочного метода при изучении как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций широко применяется типирование по спектру антибактериальной резистентности (антибиограмме). Этот метод практически не требует дополнительных затрат, так как оценка чувствительности клинических изолятов осуществляется в процессе рутинной работы, однако его разрешающая способность незначительна.

Еще одним важным фенотипическим методом является серотипирование. Этот метод незаменим

при типировании сальмонелл. В то же время для ряда бактерий классический вариант серотипирования с применением специфических антисывороток вытесняется молекулярными методами анализа генов, кодирующих соответствующие антигены [54, 76]. Широко распространенные в свое время методы *фаготипирования* и *бактериоцинотипирования* к настоящему времени во многом утратили свое значение из-за недостаточной разрешающей способности.

Очень высокой разрешающей способностью обладают методы, основанные на электрофоретическом исследовании компонентов микробной клетки (белков и липополисахаридов), однако они отличаются сложностью и трудоемкостью в выполнении. Один из вариантов таких методов — *мультилокусный электрофорез ферментов* (multilocus enzyme electrophoresis — MLEE) [70], основанный на изучении различных аллелей ферментов «домашнего хозяйства», в ряде случаев рассматривается как референтный. Этот метод послужил основой для разработки генотипического метода мультилокусного секвенирования. К ферментам «домашнего хозяйства» относят группу ферментов, участвующих в ключевых метаболических путях бактерий. Гены указанных ферментов также обозначаются как гены «домашнего хозяйства».

Бурное развитие спектроскопических технологий открывает новые перспективы для типирования бактерий. Методы, основанные на MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight — времяпролетная лазерная десорбционная ионизация, ассоциированная с матрицей) спектроскопии, занимают промежуточное положение между фенотипическими и генотипическими методами, поскольку эта технология может использоваться для анализа как белков, так и нуклеиновых кислот. Принцип метода основан на ионизации лизата бактериальной культуры лазерным пучком в мощном электрическом поле. Молекулярная масса ионизированных молекул биологических полимеров, присутствующих в лизате, определяется по времени пролета до детектора. При использовании специальных условий удается регистрировать масс-спектры молекул преимущественно белковой природы. Получаемая с достаточным разрешением и точностью, воспроизводимая в стандартных условиях карта белковых масс оказывается уникальной для данного микробного вида/подвида характеристикой по типу «отпечатков пальцев». MALDI-TOF анализ протеомного состава бактерий в сочетании с соответствующими базами данных обеспечивает очень высокий уровень разрешения и может быть использован не только для типирования бактерий, например метициллинрезистентных стафилококков [31], но и для их видовой идентификации [15, 16]. Для целей типирования применяют и другие спектрметрические и хроматографические методы.

Генотипирование бактерий. Молекулярно-генетические методы типирования бактерий можно разделить на связанные с секвенированием ДНК и не связанные. Последние появились существенно раньше связанных с секвенированием, и некоторые из них постепенно утрачивают свое значение.

Методы анализа ДНК, не связанные с секвенированием. Исторически наиболее ранними были методы молекулярно-генетического типирования, основанные на гибридизации (*гибридизация* по Саузерну [74] в различных модификациях). В этих методах оценивают гибридизацию иммобилизированной ДНК исследуемого микроорганизма с ДНК-зондами различной специфичности. Положительный сигнал гибридизации свидетельствует о наличии в исследуемом образце ДНК той же специфичности, что и у зонда. На основе гибридизации по Саузерну разработаны автоматизированные методы риботипирования, оценивающие количество и положение на хромосоме рибосомальных генов [4, 5].

Появление технологий, основанных на микрочипах, а также результатах секвенирования цельных геномов бактерий, позволило разработать наиболее совершенные методы типирования. При этом подходе на микрочип наносят олигонуклеотидные зонды, специфичные для всех или большинства из известных генов данного вида бактерий, и проводят гибридизацию с тотальной геномной ДНК исследуемого микроорганизма. Применение указанной технологии позволяет оценивать распространение в микробных популяциях больших групп генов, например связанных с отдельными метаболическими путями или вирулентностью. Так, при сравнении трех лабораторных штаммов гонококков были выявлены определенные различия в их геномах [72].

В свое время очень широкое распространение получили методы типирования, основанные на электрофоретическом изучении *плазмидного профиля* бактерий (количества и размера плазмид) и/или рестрикционных карт плазмид [49]. Однако из-за нестабильности плазмид (частой утраты бактериями одних и приобретения других плазмид) разрешающая способность этих методов оказалась недостаточной.

Из молекулярно-генетических методов типирования, не связанных с секвенированием ДНК, к одним из самых распространенных относят методы анализа *длин рестрикционных фрагментов* (*restriction fragment length polymorphism — RFLP*). Бактериальную ДНК обрабатывают рестриктазами и анализируют с помощью электрофореза. Степень генетического родства сравниваемых изолятов оценивают по количеству и расположению рестрикционных фрагментов (полос на электрофорезе). Очень высокой разрешающей способностью достичь после разработки метода гель-электрофореза в пульсирующем поле (Puls Field Gel Electrophoresis — PFGE), позволяющего разделять фрагменты ДНК с большой

молекулярной массой, образующиеся при использовании «редкощеплящих рестриктаз». PFGE применяли для типирования большинства клинически значимых бактерий [25, 26, 48], для некоторых из них были созданы международные базы данных пульс-типов. Однако значительная трудоемкость метода, высокие требования к стандартизации выполнения всех процедур, а также сложности в интерпретации результатов несколько ограничивают его широкое применение.

Метод ПЦР фингерпринтинг основан на амплификации бактериальной ДНК с использованием «случайных» (универсальных) праймеров или праймеров, специфичных для отдельных видов бактерий, с электрофоретическим анализом продуктов амплификации [24, 73, 80, 91]. Генетическое родство оценивают по количеству и расположению фрагментов (полос). Основным преимуществом ПЦР фингерпринтинга являются техническая простота выполнения, высокая скорость и производительность, однако межлабораторная воспроизводимость метода подвергается сомнению.

Описаны методы генотипирования, использующие комбинацию ПЦР, фингерпринтинга и RFLP [28]. Одним из вариантов этого метода является коммерчески доступный метод анализа полиморфизма амплифицированных фрагментов (*amplified fragment length polymorphism* — AFLP) [2, 23, 40].

К методам генотипирования, основанным на ПЦР, относится также мультилокусный анализ числа tandemных повторов (Multilocus variable number tandem repeat (VNTR) analysis — MLVA). В геноме практически всех бактерий встречаются фрагменты ДНК, состоящие из повторяющихся нуклеотидных последовательностей (tandemные повторы), при этом число повторов может значительно варьировать. В ряде случаев повторы обнаруживают в генах белков, в других случаях их функции не известны. Определение размеров таких фрагментов ДНК (числа входящих в них повторов) может быть осуществлено при обычном электрофорезе ампликонов в агарозном геле или с применением методов масс-спектрометрии. Метод использовали для типирования микобактерий туберкулеза, легионелл, буркхолдерий [21, 42, 65, 83]. Создана международная база данных tandemных повторов (<http://vntr.csie.ntu.edu.tw>) [11], что открывает хорошие возможности для стандартизации метода.

Методы анализа ДНК, основанные на секвенировании

Генотипирование секвенированием отдельных локусов. Основным преимуществом данного подхода является относительно незначительный объем секвенирования. В то же время этот подход основан на особенностях отдельных видов бактерий и не имеет универсального характера. Так, оказалось, что для получения результатов генотипирова-

ния *Streptococcus pyogenes*, полностью совпадающих с результатами классического М-серотипирования, достаточно определить нуклеотидную последовательность короткого фрагмента (150 пар оснований), кодирующего N-терминальную область М-белка [17].

Другим примером удачного использования секвенирования отдельного локуса является типирование *Staphylococcus aureus* по гену белка А (*spa*-типирование) [20, 71]. Эффективность этого метода во многом объясняется тем, что по существу он является вариантом VNTR анализа, так как для *spa*-гена характерно наличие tandemных повторов, различающихся как по нуклеотидной последовательности, так и по количеству.

Генотипирование мультилокусным секвенированием. В 1998 г. М. С. J. Maiden и соавт. был предложен подход, развивающий и совершенствующий принцип мультилокусного белкового электрофореза, но основанный на прямом определении нуклеотидной последовательности соответствующих генов (45, 46). Метод получил название типирования мультилокусным секвенированием (Multi Locus Sequence Typing, MLST). Он заключается в секвенировании определенного набора генов «домашнего хозяйства» (обычно 6—7 генов), имеющих достаточное число аллелей (более 10), характеризующихся медленным накоплением мутаций и селективно нейтральных. В результате каждый штамм характеризуется специфическим «аллельным профилем» (или «сиквенс-типом») по выбранным локусам. Сравнение полученных данных между собой, выяснение эволюционных связей между штаммами, их генетического расстояния производится с использованием специализированного программного обеспечения. Подход подразумевает обязательное создание общедоступной on-line базы данных для исследуемого микроорганизма, содержащей последовательности распространенных аллелей и информацию о соответствующих аллельных профилях для различных штаммов.

В настоящее время существуют два веб-сайта, на которых размещены базы данных по результатам типирования бактерий различных видов. На веб-сайте www.mlst.net размещены базы данных для 23 видов бактерий и грибов, в ближайшее время анонсировано размещение еще около 40 баз данных. На сайте www.pubmlst.org размещены базы данных еще более чем для 20 видов бактерий.

Для анализа данных, получаемых при MLST-типировании, используется кластерный анализ, предложено несколько алгоритмов, наиболее популярный из них (eBURST) реализован в виде общедоступной программы на веб-сайте www.mlst.net. Популярность этой программы во многом объясняется возможностью выявления эволюционных связей (предшественник — потомок) в бактериальных популяциях, а также выделения клональных комплек-

сов — групп сиквенс-типов, объединенных общим происхождением. Алгоритм eBURST, судя по всему, не лишен недостатков. На рисунке приведена иллюстрация из работы [82], посвященной оценке достоверности результатов, получаемых при изучении структуры бактериальных популяций с помощью этого алгоритма.

При очень высокой гетерогенности популяции (зона А), связанной с преобладанием мутаций над рекомбинациями, программа не выявляет клональных комплексов (процент сиквенс-типов, входящих в самую большую группу, незначителен). В зоне В программа выявляет реальные клональные связи (клональные комплексы и общих предшественников) для подавляющей части бактериальной попу-

ляции (в самые большие группы входит от 3 до 13% сиквенс-типов), результаты анализа представляются наиболее достоверными. В зоне С оказываются виды бактерий с очень высокой частотой процессов внутривидовой рекомбинации (процент сиквенс-типов, входящих в самую большую группу, очень высок), достоверность результатов анализа для бактерий в этой зоне невысока.

Методы типирования возбудителей ИППП

Типирование *N. gonorrhoeae*

Фенотипическое А/С (ауксотип/серотип) типирование. Данный метод основан на определении двух характеристик гонококков: их ауксотипа и серотипа. Популяция гонококков отличается

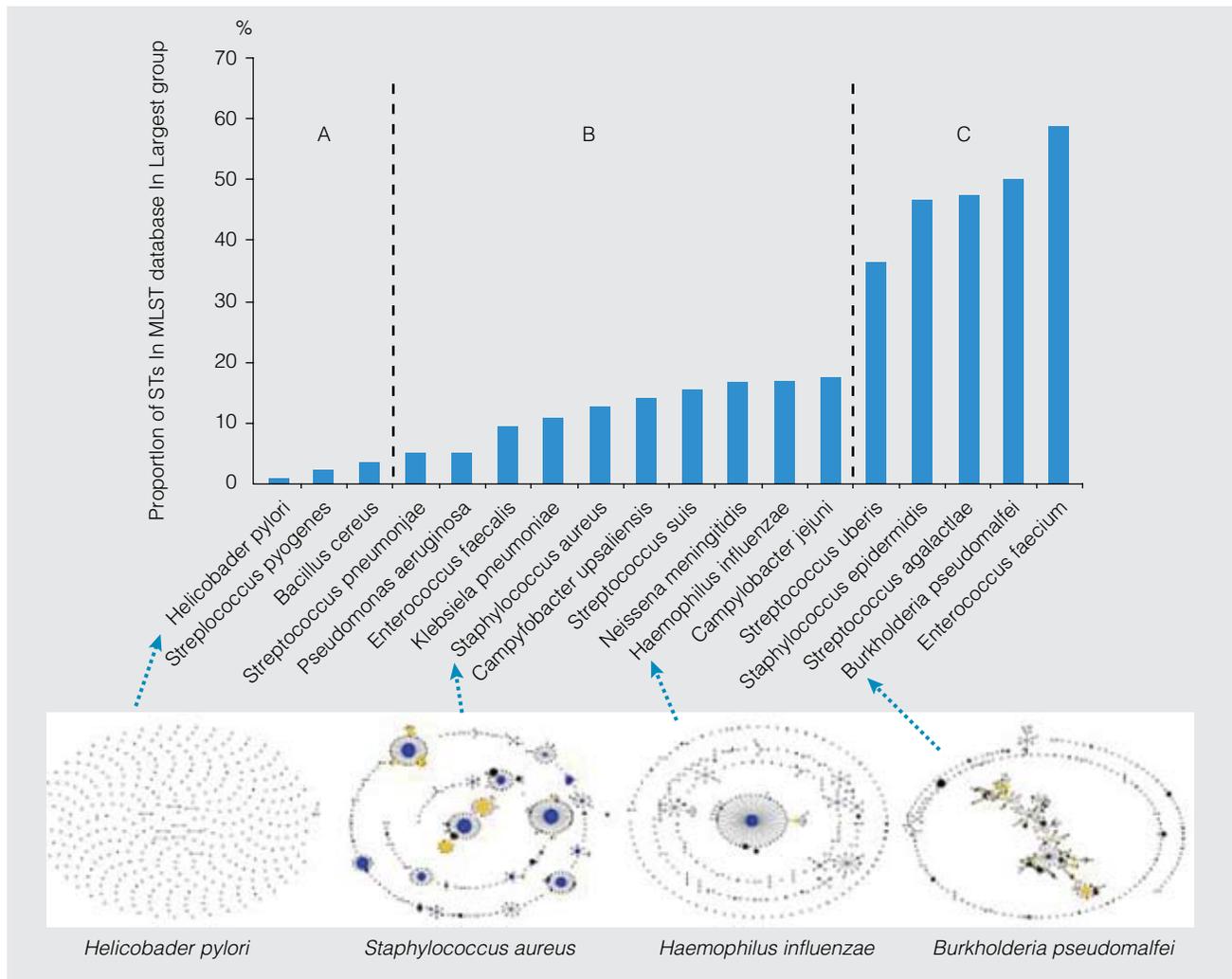


Рис. Структура бактериальных популяций, получаемая при анализе данных MLST-типирования с помощью программы eBURST. В нижней части рисунка представлена структура популяций *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Burkholderia pseudomallei*. Отдельные сиквенс-типы представлены точками. Если сиквенс-типы различаются не более чем по одной аллели, то они соединены линиями. Диаметр точки пропорционален количеству изолятов данного сиквенс-типа, представленных в базе данных MLST соответствующего вида бактерий. (Дальнейшее объяснение в тексте)

значительной гетерогенностью по признаку потребности в некоторых элементах питания. Различают штаммы *N. gonorrhoeae*, требующие для своего роста присутствия аргинина (ауксотип А), пролина (ауксотип Р), аргинина, гипоксантина и урацила (ауксотип АНУ), не требующие специальных добавок (ауксотип NR), и прототрофные (Proto) или О-типы (нулевые). В целом выделено более 30 ауксотипов, наибольшую значимость из которых имеет ауксотип АНУ, вызывающий системные инфекции. Обнаружение у гонококков различных ауксотрофных потребностей и распределение их на ауксотипы позволило впервые дифференцировать различные штаммы по их географическому происхождению.

Гонококки экспрессируют значительное количество белков, обладающих антигенными свойствами, однако большинство из них характеризуются значительной вариабельностью и не пригодны для целей серологического типирования. В качестве мишени для серотипирования используют Por-белок, вариабельность которого значительно ниже. Por-белок относится к группе пориновых белков, через которые осуществляется транспорт питательных веществ внутрь клеток грамотрицательных бактерий. У патогенных и непатогенных нейссерий известны два пориновых белка: PorA (ген *porA*) и PorB (ген *porB*). У *N. gonorrhoeae* белок PorA не экспрессируется, но в геноме обнаруживается соответствующий дефектный ген (псевдоген). Белок PorB представлен в популяции *N. gonorrhoeae* двумя взаимоисключающими серологическими вариантами: P1A или PorB1a (ген *porB1a*) и P1B или PorB1b (ген *porB1b*) [14, 84]. Серовары, в свою очередь, разделяются на серотипы. Описаны 26 P1A серотипов (от IA-1 до IA-26) и 31 P1B серотип (от IB-1 до IB-31). P1A штаммы чаще ассоциированы с диссеминированной формой гонококковой инфекции [8, 68, 69]. В странах Западной Европы в настоящее время преобладает P1A серовар.

Стандартный серологический метод типирования клинических штаммов *N. gonorrhoeae* был разработан в начале 80-х годов прошлого века [67]. В своем классическом варианте тест для типирования *N. gonorrhoeae* представляет собой реакцию коаггутинации с панелью антител, специфичных к различным локусам мембранного Por-белка. Поскольку A/S-типирование является весьма длительным и трудоемким методом, требующим высококачественных поли- или моноклональных антител, его широкое практическое применение нереально.

Для типирования гонококков был также предложен метод мультилокусного электрофореза ферментов (multilocus enzyme electrophoresis, MLEE) [13, 63]. Главным недостатком этого метода, как и других электрофоретических методик, считается трудность сравнения результатов, полученных в разных лабораториях.

Молекулярно-генетические методы, не связанные с секвенированием ДНК

Из молекулярно-генетических методов для типирования гонококков прежде всего были применены методы, не связанные с секвенированием. К таким подходам относятся амплификация фрагментов генома с использованием случайных праймеров (AP-PCR) [7, 64], анализ полиморфизма длин амплифицируемых фрагментов генома (AFLP) [55, 75]. Достаточно широко использовались также методы, основанные на анализе полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Самый популярным из них является анализ макрорестриктов тотальной хромосомной ДНК методом электрофореза в пульсирующем поле (PFGE) [12, 61, 92]. Применяли также анализ рестрикционного полиморфизма генов рПНК (риботипирование) [39, 52], но его разрешающая способность оказалась невысокой.

Очень высокую разрешающую способность продемонстрировал метод, основанный на амплификации многокопийного гена (11 копий), кодирующего второй белок наружной мембраны *N. gonorrhoeae* (P. II, Ора-белок), с последующим рестрикционным анализом (ора-типирование) [53]. Несмотря на высокую разрешающую способность, методы, связанные с электрофорезом ДНК, не нашли массового применения из-за значительных трудностей со стандартизацией.

Аналогично с методикой ора-типирования был разработан метод оценки полиморфизма Por-гена с помощью амплификации и рестрикционного анализа. Этот подход показал степень дискриминации штаммов гонококка, схожую с таковой для A/S-типирования [38]. Была также предложена схема гибридизационного анализа генетического полиморфизма Por-гена, позволяющая проводить генотипирование штаммов *N. gonorrhoeae* на основании взаимодействия олигонуклеотидных зондов с типоспецифичными локусами (петлями) этого гена [81].

Молекулярные методы типирования, основанные на секвенировании ДНК

Секвенирование Por-гена (por-типирование) идеологически связано с серотипированием, поскольку предполагает непосредственный анализ генов, кодирующих Por-белки. По мере развития технологий секвенирования предлагались различные подходы к использованию Por-гена в целях типирования [6, 12, 27, 29, 62]. Современный вариант метода был предложен в 2000 г., тогда же было показано, что его разрешающая способность сопоставима с ора-типированием [89]. Типирование штаммов *N. gonorrhoeae* осуществляется по аналогии с серотипированием на основании различных сочетаний уникальных фрагментов Por-гена. Высокая разрешающая способность, стандартность, воспроизводимость и относительная дешевизна

являются основными причинами значительной популярности этого метода.

Типирование мультилокусным секвенированием (MLST-типирование)

Одними из первых бактерий, к типированию которых был применен метод MLST, были менингококки [18]. В базе данных по MLST нейссерий наряду с *N. meningitidis* представлены и результаты типирования этим методом небольшого количества изолятов *N. gonorrhoeae*. Однако механический перенос на гонококки схемы типирования, разработанной для менингококков, оказался не совсем удачным. Не так давно для типирования популяции *N. gonorrhoeae* были предложены схемы мультилокусного секвенирования, основанные на анализе 13 и 16 различных генов «домашнего хозяйства» [58, 90], однако эти методы не нашли широкого применения, на их основе не было создано международных баз данных.

Таким образом, типирование мультилокусным секвенированием представляется одним из перспективных подходов, позволяющих решать задачи глобальной эпидемиологии, однако методика для *N. gonorrhoeae* еще окончательно не отработана (не определен оптимальный набор генов) и требует дальнейшей разработки.

Сравнительно недавно для типирования гонококков был предложен еще один молекулярно-генетический метод (*N. gonorrhoeae* multiantigen sequence typing — NG-MAST) [47]. Метод основан на секвенировании двух генов: широко применяемого для типирования *Por*-гена и *Tbp*-гена, кодирующего бета-субъединицу трансферрина связывающего белка. При этом в отличие от традиционного подхода секвенируют только внутренние (наиболее полиморфные) фрагменты *Por*-гена и *Tbp*-гена. Благодаря ограничению размеров секвенируемых фрагментов весь процесс типирования удается ограничить четырьмя реакциями секвенирования. Данный метод практически не уступает ора-типированию, на его основе создана международная база данных (www.ng-mast.net). Если первоначально метод разрабатывали для оценки процессов распространения гонококков в ограниченных сообществах, то к настоящему времени накопились данные о возможностях его использования для более глобальных целей. Этот метод позволил выявить в различных географических регионах клоны гонококков, устойчивые к ципрофлоксацину [51, 56, 57, 86], азитромицину [43], демонстрирующие сниженную чувствительность к цефалоспорином III поколения [41], лишенные фермента полиминопептидазы, входящего в системы биохимической идентификации гонококков [85]. При использовании этого метода были выявлены существенные различия в распространении отдельных сиквент-типов между Западной

Европой и Архангельским регионом Российской Федерации [87].

Типирование *Chlamydia trachomatis*

Серотипирование является основным методом типирования *C. trachomatis*. Четко установлено, что серотипы А, В и С вызывают трахому, серотипы от D до К — урогенитальный хламидиоз и три серотипа (L1 — L3) — венерическую лимфогранулему.

Серотипирование является достаточно трудоемким и длительным процессом, требующим высокой квалификации персонала и наличия набора антисывороток, в связи с чем молекулярно-генетические методы типирования представляются достаточно привлекательной альтернативой. Объектом типирования в подавляющем большинстве работ был ген белка внешней мембраны (outer membrane protein — *omp1*, *ompA*).

Для амплификации ДНК чаще всего использовали гнездную ПЦР. Получаемые ампликоны исследовали методами анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, обратной гибридизации [50, 77, 93], олигонуклеотидных чипов [94] и секвенирования [1, 36, 78]. Сравнительно недавно для типирования *C. trachomatis* был предложен метод гнездной ПЦР в реальном времени, по разрешающей способности не уступавший секвенированию *omp1* гена [32]. Однако анализ гена *omp1* обладает недостаточной разрешающей способностью, так как на практике более половины всех случаев урогенитального хламидиоза вызываются серотипом E [33, 34, 44]. Как и в большинстве других случаев, наибольшую разрешающую способность при типировании *C. trachomatis* проявил метод MLST [35, 95]; в качестве мишеней для типирования были использованы высоковариабельные области генома *C. trachomatis*: в работе M. Klint и соавт. [35] — два аннотированных гена (*hctB* и *pbpB*) и три гипотетических гена (*CT058*, *CT144* и *CT172*), в работе L.N. Pedersen и соавт. [95] — *ompA* и тандемные повторы (*CT1335*, *CT1299*, *CT1291*). Использование MLST представляется наиболее перспективным направлением для типирования *C. trachomatis*.

Типирование *Treponema pallidum*

Реальные предпосылки для типирования *T. pallidum* появились после расшифровки в 1998 г. группой исследователей из США [19] генома бледной трепонемы. Полная нуклеотидная последовательность генома *T. pallidum* составляет 1 138 006 пар оснований, содержащих 1041 предсказанную ранее последовательность азотистых оснований, кодирующих белки.

Установлено, что микроорганизм включает 42 семейства генов, ответственных за основные жизнеобеспечивающие функции: механизмы репликации ДНК, транскрипции, трансляции, энергетический метаболизм, процессы клеточного деления

и секреции белков. При анализе генома выявлены потенциальные факторы вирулентности микроорганизма, к которым относятся 12 белков, родственных «большому оболочечному белку» (major sheath protein — Msp) *Treponema denticola*, ряд гемолизинов и некоторые другие классы белков.

Молекулярное типирование бледной трепонемы, выделенной от больных сифилисом, впервые проведено А. Pillay и соавт. [59] в рамках исследований центра CDC. Авторами отработана методика типирования, заключающаяся в обнаружении ДНК бледной трепонемы в образцах соскобов с сифилитических высыпаний или цельной крови больных первичным и вторичным сифилисом методом ПЦР путем амплификации региона гена *poIA* и последующего проведения молекулярного типирования по двум генам-мишеням: гену *arp* (acidic repeat protein) и семейству генов *tpr* (*T. pallidum* repeat). Показано, что ген *arp*, кодирующий кислый белок с неизвестными функциями, содержит уникальные повторы, состоящие из 60 пар оснований, причем количество этих повторов варьирует у разных штаммов *T. pallidum* [66]. Подобная вариабельность характерна и для семейства *tpr* генов. В состав семейства *tpr* входит 12 генов, часть которых, как предполагают, кодирует экспонированные на поверхности белки. Один из *tpr* генов, *tprK*, характеризуется изменчивостью по семи вариабельным участкам (V), ограниченными уникальными повторами, состоящими из 4 пар оснований [37]. На основании исследований реакции антиген — антитело на примере трех клонированных штаммов *T. pallidum* (Chicago A, Chicago B, Chicago C) можно предположить, что вариабельность в области V участков у разных штаммов обеспечивает определенную устойчивость трепонемы к антителам и, вероятно, затрудняет процесс распознавания активированными макрофагами [37]. Подобная особенность *T. pallidum* — способность к антигенной изменчивости — по-видимому, может объяснить, почему сифилис является хронической инфекцией, трудно поддающейся диагностике и лечению.

Ранее было показано, что *T. pallidum* субтипа *pallidum* может быть дифференцирована от других субтипов на основании присутствия или отсутствия одиночного сайта рестрикции Eco47III на 5' фланкирующем участке гена (*tpp15*), кодирующего липопротеин с молекулярной массой 15 кДа [9]. Однако по данному признаку невозможно провести дифференциацию субтипа *pertenue* от субтипа *endemicum*. С целью дифференциации этих двух субтипов трепонем необходимо дополнительно идентифицировать два гена семейства *tpr*: *tprC* и *tprI* [10].

Таким образом, путем амплификации *agr* и *tpr* генов методом ПЦР и анализа полиморфизма рестрикционных фрагментов ДНК возможно провести молекулярное типирование *T. pallidum*. Этот метод позволяет дифференцировать различные штаммы трепонемы и может быть успешно использован для

дальнейших исследований молекулярной эпидемиологии сифилиса.

Применение молекулярного типирования *T. pallidum* в Аризоне и Южной Африке позволило обнаружить доминирование субтипа 14f в период вспышки заболеваемости сифилисом в Аризоне [79] и наличие тесной прямой корреляции между количеством определяемых субтипов бледной трепонемы и превалентностью сифилиса в Южной Африке [60].

Литература

1. Banda C. I., Kubota K., Brown T. M. et al. Typing of Chlamydia trachomatis strains from urine samples by amplification and sequencing the major outer membrane protein gene (*omp1*). *Sex Transm Infect* 2001; 77: 419–422.
2. Bensch S., Akesson M. Ten years of AFLP in ecology and evolution: why so few animals? *Mol Ecol* 2005; 14: 2899–2914.
3. Bouvet P. J., Grimont P. A. Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. *Ann Inst Pasteur Microbiol* 1987; 138: 569–578.
4. Brisse S., Fussing V., Ridwan B. et al. Automated ribotyping of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1977–1984.
5. Brisse S., Verduin C. M., Milatovic D. et al. Distinguishing species of the *Burkholderia cepacia* complex and *Burkholderia gladioli* by automated ribotyping. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1876–1884.
6. Butt N. J., Lambden P. R., Heckels J. E. The nucleotide sequence of the *por* gene from *Neisseria gonorrhoeae* strain P9 encoding outer membrane protein PIB. *Nucleic Acids Res* 1990; 18: 4258.
7. Camarena J. J., Nogueira J. M., Dasi M. A., et al. DNA amplification fingerprinting for subtyping *Neisseria gonorrhoeae* strains. *Sex Transm Dis* 1995; 22: 128–136.
8. Cannon J. G., Buchanan T. M., Sparling P. F. Confirmation of association of protein I serotype of *Neisseria gonorrhoeae* with ability to cause disseminated infection. *Infect Immun.* 1983; 40: 816–819.
9. Centurion-Lara A., Castro C., Castillo R. et al. The flanking region sequences of the 15-kDa lipoprotein gene differentiate pathogenic treponemes. *J Infect Dis* 1998; 177: 1036–1040.
10. Centurion-Lara A., Molini B. J., Godomes C. et al. Molecular differentiation of *Treponema pallidum* subspecies. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3377–3380.
11. Chang C. H., Chang Y. C., Underwood A. et al. VNTRDB: a bacterial variable number tandem repeat locus database. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: D416–D421.
12. Cooke S. J., de la Paz H., La Poh C. et al. Variation within serovars of *Neisseria gonorrhoeae* detected by structural analysis of outer-membrane protein PIB and by pulsed-field gel electrophoresis. *Microbiology* 1997; 143 (Pt 4): 1415–1422.
13. De la Fuente L., Vazquez J.A. Multilocus enzyme analysis of African type penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) strains isolated in Spain. *Sex Transm Dis* 1991; 18: 150–152.
14. Derrick J. P., Urwin R., Suker J. et al. Structural and evolutionary inference from molecular variation in *Neisseria porins*. *Infect Immun* 1999; 67: 2406–2413.
15. Dworzanski J. P., Deshpande S. V., Chen R. et al. Mass spectrometry-based proteomics combined with bioinformatic tools for bacterial classification I. *J Proteome Res* 2006; 5: 76–87.
16. Dworzanski J. P., Snyder A. P. Classification and identification of bacteria using mass spectrometry-based proteomics 2. *Expert Rev Proteomics* 2005; 2: 863–878.
17. Facklam R., Beall B., Efstratiou A. et al. *emm* typing and validation of provisional M types for group A streptococci 71. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 247–253.
18. Feavers I. M., Gray S. J., Urwin R. et al. Multilocus sequence typing and antigen gene sequencing in the investigation of a meningococcal disease outbreak. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3883–3887.
19. Fraser C. M., Norris S. J., Weinstock G. M. et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science* 1998; 281: 375–388.

20. Frenay H. M., Bunschoten A. E., Schouls L. M. et al. Molecular typing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* on the basis of protein A gene polymorphisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 768–770.
21. Frothingham R., Meeker-O'Connell W. A. Genetic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on variable numbers of tandem DNA repeats. *Microbiology* 1998; 144 (Pt 5): 1189–1196.
22. Gaston M. A., Hunter P. R. Efficient selection of tests for bacteriological typing schemes. *J Clin Pathol* 1989; 42: 763–766.
23. Geornaras I., Kunene N. F., von Holy A., Hastings J. W. Amplified fragment length polymorphism fingerprinting of *Pseudomonas* strains from a poultry processing plant. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65: 3828–3833.
24. Gevers D., Huys G., Swings J. Applicability of rep-PCR fingerprinting for identification of *Lactobacillus* species. *FEMS Microbiol Lett* 2001; 205: 31–36.
25. Goering R. V. Molecular epidemiology of nosocomial infection: analysis of chromosomal restriction fragment patterns by pulsed-field gel electrophoresis 27. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14: 595–600.
26. Goering R. V., Tenover F. C. Epidemiological interpretation of chromosomal macro-restriction fragment patterns analyzed by pulsed-field gel electrophoresis 17. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2432–2433.
27. Gotschlich E. C., Seiff M. E., Blake M. S., Koomey M. Porin protein of *Neisseria gonorrhoeae*: cloning and gene structure. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1987; 84: 8135–8139.
28. Healy M., Huong J., Bittner T. et al. Microbial DNA typing by automated repetitive-sequence-based PCR 45. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 199–207.
29. Hobbs M. M., Alcorn T. M., Davis R. H. et al. Molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* causing repeated infections: evolution of porin during passage within a community. *J Infect Dis* 1999; 179: 371–381.
30. Hunter P. R., Gaston M. A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2465–2466.
31. Jackson K. A., Edwards-Jones V., Sutton C. W. et al. Optimisation of intact cell MALDI method for fingerprinting of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 13. *J Microbiol Methods* 2005; 62: 273–284.
32. Jalal H., Stephen H., Alexander S. et al. Development of real-time PCR assays for genotyping of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2649–2653.
33. Jonsdottir K., Kristjánsson M., Hjaltalin O. J. et al. The molecular epidemiology of genital *Chlamydia trachomatis* in the greater Reykjavik area, Iceland. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 249–256.
34. Jurstrand M., Falk L., Fredlund H. et al. Characterization of *Chlamydia trachomatis* omp1 genotypes among sexually transmitted disease patients in Sweden. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3915–3919.
35. Klint M., Fuxelius H. H., Goldkuhl R. R. et al. High-resolution genotyping of *Chlamydia trachomatis* strains by multilocus sequence analysis. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1410–1414.
36. Klint M., Lofdahl M., Ek C. et al. Lymphogranuloma venereum prevalence in Sweden among men who have sex with men and characterization of *Chlamydia trachomatis* ompA genotypes. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4066–4071.
37. LaFond R. E., Molini B. J., Van Voorhis W. C. et al. Antigenic variation of TprK V regions abrogates specific antibody binding in syphilis. *Infect Immun*. 2006; 74: 6244–6251.
38. Lau Q. C., Chow V. T., Poh C. L. Differentiation of *Neisseria gonorrhoeae* strains by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism of outer membrane protein IB genes. *Genitourin. Med* 1995; 71: 363–366.
39. Li H., Dillon J. A. Utility of ribotyping, restriction endonuclease analysis and pulsed-field gel electrophoresis to discriminate between isolates of *Neisseria gonorrhoeae* of serovar IA-2 which require arginine, hypoxanthine or uracil for growth. *J Med Microbiol* 1995; 43: 208–215.
40. Lin J. J., Kuo J., Ma J. A PCR-based DNA fingerprinting technique: AFLP for molecular typing of bacteria. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 3649–3650.
41. Lindberg R., Fredlund H., Nicholas R. et al. *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone: association with genetic polymorphisms in penA, mtrR, porB1b, and ponA. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(6): 2117–22.
42. Lindstedt B.A. Multiple-locus variable number tandem repeats analysis for genetic fingerprinting of pathogenic bacteria. *Electrophoresis* 2005; 26: 2567–2582.
43. Lundback D., Fredlund H., Berglund T. et al. Molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae*- identification of the first presumed Swedish transmission chain of an azithromycin-resistant strain. *APMIS*, 2006; 114: 67–71.
44. Lysen M., Osterlund A., Rubin C. J. et al. Characterization of ompA genotypes by sequence analysis of DNA from all detected cases of *Chlamydia trachomatis* infections during 1 year of contact tracing in a Swedish County. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1641–1647.
45. Maiden M. C. Multilocus sequence typing of bacteria. *Annu Rev Microbiol* 2006; 60: 561–588.
46. Maiden M. C., Bygraves J. A., Feil E. et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 3140–3145.
47. Martin I. M., Ison C. A., Aanensen D. M. et al. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. *J Infect Dis* 2004; 189: 1497–1505.
48. Maslow J., M. E. Mulligan. Epidemiologic typing systems. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 595–604.
49. Mayer L. W. Use of plasmid profiles in epidemiologic surveillance of disease outbreaks and in tracing the transmission of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1: 228–243.
50. Molano M., Meijer C. J., Morre S. A. et al. Combination of PCR targeting the VD2 of omp1 and reverse line blot analysis for typing of urogenital *Chlamydia trachomatis* serovars in cervical scrape specimens. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2935–2939.
51. Moodley P., Martin I. M., Pillay K. et al. Molecular epidemiology of recently emergent ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in South Africa. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 357–360.
52. Ng L. K., Dillon J. R. Typing by serovar, antibiogram, plasmid content, riboprobe, and isoenzyme typing to determine whether *Neisseria gonorrhoeae* isolates requiring proline, citrulline, and uracil for growth are clonal. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1555–1561.
53. O'Rourke M., Ison C. A., Renton A. M. et al. Opa-typing: a high-resolution tool for studying the epidemiology of gonorrhoea. *Mol Microbiol* 1995; 17: 865–875.
54. Owen R. J., Sutherland K., Fitzgerald C. et al. Molecular subtyping scheme for serotypes HS1 and HS4 of *Campylobacter jejuni*. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 872–877.
55. Palmer H. M., Arnold C. Genotyping *Neisseria gonorrhoeae* using fluorescent amplified fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2325–2329.
56. Palmer H. M., Young H. Dramatic increase in a single genotype of TRNG ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates in men who have sex with men. *Int J STD AIDS* 2006; 17: 254–256.
57. Palmer H. M., Young H., Martin I. M. et al. The epidemiology of ciprofloxacin resistant isolates of *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland 2002: a comparison of phenotypic and genotypic analysis. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 403–407.
58. Perez-Losada M., Viscidi R. P., Demma J. C. et al. Population genetics of *Neisseria gonorrhoeae* in a high-prevalence community using a hypervariable outer membrane porB and 13 slowly evolving housekeeping genes. *Mol Biol Evol* 2005; 22: 1887–1902.
59. Pillay A., Liu H., Chen C. Y. et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies pallidum. *Sex Transm Dis* 1998; 25: 408–414.
60. Pillay A., Liu H., Ebrahim S. et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* in South Africa: cross-sectional studies. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 256–258.
61. Poh C. L., Lau Q. C. Subtyping of *Neisseria gonorrhoeae* auxotyper-serovar groups by pulsed-field gel electrophoresis. *J Med Microbiol* 1993; 38: 366–370.
62. Poh C. L., Lau Q. C., Chow V. T. Differentiation of *Neisseria gonorrhoeae* IB-3 and IB-7 serovars by direct sequencing of protein IB gene and pulsed-field gel electrophoresis. *J Med Microbiol* 1995; 43: 201–207.
63. Poh C. L., Ocampo J. C., Loh G. K. Genetic relationships among *Neisseria gonorrhoeae* serovars analysed by multilocus enzyme electrophoresis. *Epidemiol Infect* 1992; 108: 31–38.
64. Poh C. L., Ramachandran V., Tapsall J. W. Genetic diversity of *Neisseria gonorrhoeae* IB-2 and IB-6 isolates revealed by whole-cell repetitive element sequence-based PCR. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 292–295.

65. Pourcel C., Vidgop Y., Ramiise F. et al. Characterization of a tandem repeat polymorphism in *Legionella pneumophila* and its use for genotyping. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1819–1826.
66. Purcell B. K., Chamberlain N. R., Goldberg M. S. et al. Molecular cloning and characterization of the 15-kilodalton major immunogen of *Treponema pallidum*. *Infect Immun* 1989; 57: 3708–3714.
67. Sandstrom E., Danielsson D. Serology of *Neisseria gonorrhoeae*. Classification by co-agglutination. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1980; 88: 27–38.
68. Sandstrom E. G., Knapp J. S., Buchanan T. B. Serology of *Neisseria gonorrhoeae*: W-antigen serogrouping by coagglutination and protein I serotyping by enzyme-linked immunosorbent assay both detect protein I antigens. *Infect Immun* 1982; 35: 229–239.
69. Sandstrom E. G., Knapp J. S., Reller L. B. et al. Serogrouping of *Neisseria gonorrhoeae*: correlation of serogroup with disseminated gonococcal infection. *Sex Transm Dis* 1984; 11: 77–80.
70. Selander R. K., Caugant D. A., Ochman H. et al. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematics 96. *Appl Environ Microbiol* 1986; 51: 873–884.
71. Shopsis B., Gomez M., Montgomery S. O. et al. Evaluation of protein A gene polymorphic region DNA sequencing for typing of *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3556.
72. Snyder L. A., Davies J. K., Saunders N. J. Microarray genotyping of key experimental strains of *Neisseria gonorrhoeae* reveals gene complement diversity and five new neisserial genes associated with Minimal Mobile Elements. *BMC Genomics* 2004; 5: 23.
73. Soriano V. E., Tellez G., Hargis B. M. et al. Typing of *Haemophilus paragallinarum* strains by using enterobacterial repetitive intergenic consensus-based polymerase chain reaction. *Avian Dis* 2004; 48: 890–895.
74. Southern E. M. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis 79. *J Mol Biol* 1975; 98: 503–517.
75. Spaargaren J., Stoof J., Fennema H. et al. Amplified fragment length polymorphism fingerprinting for identification of a core group of *Neisseria gonorrhoeae* transmitters in the population attending a clinic for treatment of sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2335–2337.
76. Stanley J., Linton D., Desai M. et al. Molecular subtyping of prevalent M serotypes of *Streptococcus pyogenes* causing invasive disease. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2850–2855.
77. Stothard D. R. Use of a reverse dot blot procedure to identify the presence of multiple serovars in *Chlamydia trachomatis* urogenital infection. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2655–2659.
78. Stothard D. R., Boguslawski G., Jones R. B. Phylogenetic analysis of the *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein and examination of potential pathogenic determinants. *Infect Immun* 1998; 66: 3618–3625.
79. Sutton M. Y., Liu H., Steiner B. et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* in an Arizona County with increasing syphilis morbidity: use of specimens from ulcers and blood. *J Infect Dis* 2001; 183: 1601–1606.
80. Teanpaisan R., Douglas C. W. Molecular fingerprinting of *Porphyromonas gingivalis* by PCR of repetitive extragenic palindromic (REP) sequences and comparison with other fingerprinting methods. *J Med Microbiol* 1999; 48: 741–749.
81. Thompson D. K., Deal C. D., Ison C. A. et al. A typing system for *neisseria gonorrhoeae* based on biotinylated oligonucleotide probes to PIB gene variable regions. *J Infect Dis* 2000; 181: 1652–1660.
82. Turner K. M., Hanage W. P., Fraser C. et al. Assessing the reliability of eBURST using simulated populations with known ancestry 31. *BMC Microbiol* 2007; 7: 30.
83. U'Ren J. M., Schupp J. M., Pearson T. et al. Tandem repeat regions within the *Burkholderia pseudomallei* genome and their application for high resolution genotyping. *BMC Microbiol* 2007; 7: 23.
84. Unemo M., Norlen O., Fredlund H. The porA pseudogene of *Neisseria gonorrhoeae*—low level of genetic polymorphism and a few, mainly identical, inactivating mutations. *APMIS*, 2005; 113: 410–419.
85. Unemo M., Palmer H. M., Blackmore T. et al. Global transmission of prolyliminopeptidase-negative *Neisseria gonorrhoeae* strains: implications for changes in diagnostic strategies. *Sex Transm Infect* 2007; 83: 47–51.
86. Unemo M., Sjostrand A., Akhras M. et al. Molecular characterization of *Neisseria gonorrhoeae* identifies transmission and resistance of one ciprofloxacin-resistant strain 8. *APMIS* 2007; 115: 231–241.
87. Unemo M., Vorobieva V., Firsova N. et al. *Neisseria gonorrhoeae* population in Arkhangelsk, Russia: phenotypic and genotypic heterogeneity. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 873–878.
88. van Belkum A., Tassios P. T., Dijkshoorn L. et al. Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology. *Clin Microbiol Infect* (13 Suppl) 2007; 3: 1–46.
89. Viscidi R. P., Demma J. C., Gu J. et al. Comparison of sequencing of the por gene and typing of the opa gene for discrimination of *Neisseria gonorrhoeae* strains from sexual contacts. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4430–4438.
90. Viscidi R. P., Demma J. C. Genetic Diversity of *Neisseria gonorrhoeae* Housekeeping Genes. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 197–204.
91. Webster C. A., Towner K. J. Use of RAPD-ALF analysis for investigating the frequency of bacterial cross-transmission in an adult intensive care unit. *J Hosp Infect* 2000; 44: 254–260.
92. Xia M., Whittington W. L., Holmes K. K. et al. Pulsed-field gel electrophoresis for genomic analysis of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect Dis* 1995; 171: 455–458.
93. Xiong L., Kong F., Zhou H. et al. Use of PCR and reverse line blot hybridization assay for rapid simultaneous detection and serovar identification of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1413–1418.
94. Zheng H. P., Jiang L. F., Fang D. Y. et al. Application of an oligonucleotide array assay for rapid detecting and genotyping of *Chlamydia trachomatis* from urogenital specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 1–6.
95. Pedersen L. N., Podenphant L., Moller J. K. Highly discriminative genotyping of *Chlamydia trachomatis* using omp1 and a set of variable number tandem repeats. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 644–652.

ИНТЕРНЕТ КАК ИСТОЧНИК ИНФОРМАЦИИ О СЕКСУАЛЬНОМ И РЕПРОДУКТИВНОМ ЗДОРОВЬЕ ДЛЯ ПОДРОСТКОВ

М.Р. РАХМАТУЛИНА, М.Ю. ВАСИЛЬЕВА

Internet as a source of information on sexual and reproductive health for teenagers

M.R. RAKHMATULINA, M.YU. VASILYIEVA

Об авторах:

М.Р. Рахматулина — и.о. заведующего отделом инфекций, передаваемых половым путем, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

М.Ю. Васильева — младший научный сотрудник отдела инфекций, передаваемых половым путем, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Представлены результаты отечественных и зарубежных исследований, посвященных использованию Всемирной сети Интернет в качестве источника информации среди подростков об инфекциях, передаваемых половым путем. Обсуждается необходимость возобновления системы первичной профилактики инфекций, передаваемых половым путем, рассмотрены критерии качества современных медицинских ресурсов.

Ключевые слова: подростки, Интернет, профилактика ИППП.

The article presents the results of Russian and foreign studies on using the Internet as an information source for teenagers about sexually transmitted infections. The possibility to revive the primary prevention system to fight sexually transmitted infections has been discussed, and quality criteria for present-day medical resources have been examined.

Key words: teenagers, Internet, STD prevention.

До настоящего времени вопросам первичной профилактики среди молодежи, социально значимых заболеваний, в том числе инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), а также аспектам сексуального и репродуктивного здоровья уделялось недостаточно внимания. Система санитарно-просветительской работы, созданная и работавшая в СССР, не нашла своего применения в современном здравоохранении. В приказе Минздрава РФ от 30 июля 2001 г. № 291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем» отмечено, что «система первичной профилактики не приведена в соответствие с изменившимися социально-экономическими условиями, а средства массовой информации по пропаганде здорового образа жизни используются не в полной мере» [1].

Известно, что подростковый возраст чрезвычайно важен в физиологическом, нравственном, психологическом и социальном становлении человека. Ограниченная информация по вопросам безопасного сексуального и репродуктивного здоровья на фоне деморализации современного общества способствует раннему началу половой жизни и, как следствие, увеличению заболеваемости ИППП, случаев

нежелательной беременности, количества абортос среди несовершеннолетних и нарушению репродуктивного здоровья в целом.

Согласно результатам исследования HBSC (Health Behaviour in School-aged Children), задачей которого являлось определение доли подростков, имеющих сексуальный опыт, снижение возраста сексуального дебюта в индустриально развитых странах в последние годы замедлилось. Процентное соотношение российских девочек 15 лет, имеющих сексуальный опыт, стало соответствовать средневропейскому уровню (24%), тогда как аналогичные показатели у мальчиков превосходят его (44% в России против 30% в среднем среди других стран — участниц исследования). По сравнению с предыдущим опросом в 2001—2002 гг. сексуальная активность российских девушек возросла (с 16 до 24%), а среди юношей мало изменилась (41% против 44%) [2].

Показатели заболеваемости ИППП среди детей и подростков остаются высокими, несмотря на тенденцию к снижению. Согласно данным государственных статистических отчетных форм № 9 и № 34 заболеваемость гонококковой инфекцией в возрастной группе 15—17 лет в 2008 г. составила 51,8 на 100 000 населения, что на 2,5% ниже показателя 2007 г. Показатели заболеваемости урогенитальным трихомониазом и генитальным герпесом также имеют тенденцию к снижению по

сравнению с 2007 г. — на 9,7 и 3,7% соответственно. Уровень заболеваемости хламидийной инфекцией и аногенитальными (венерическими) бородавками в 2008 г., напротив, возрос по сравнению с 2007 г. — на 12,7 и 11% соответственно [3, 4].

По данным О.В. Чечулиной и Е.В. Уваровой, за последние 5 лет частота выявляемости воспалительных заболеваний половых органов у девочек увеличилась в 1,2 раза, при этом воспалительный процесс наблюдается у 45,2% сексуально активных девочек и только у 15% девочек, не имевших сексуального опыта [5]. В Российской Федерации на долю подростков приходится более 10% всех случаев прерывания беременности, из них 9,8% абортс производится у первобеременных. Несмотря на снижение абсолютного числа абортс, их процент у девочек 10—14 лет и девушек 15—19 лет сохраняется достаточно высоким (0,06 и 9,6% к общему числу абортс по всем возрастным группам). Следует отметить, что частота осложнений после прерывания беременности у подростков в 2—2,5 раза выше, чем у женщин более старшего возраста [6].

Все вышеперечисленное отражает неблагоприятную тенденцию в состоянии репродуктивного здоровья подростков. Не вызывает сомнений целесообразность возобновления системы первичной профилактики — проведения массовых санитарно-просветительских мероприятий среди детей и подростков. Безусловно, современные программы первичной профилактики должны соответствовать последним достижениям технического прогресса и быть максимально приближены к целевой аудитории. Информация о сохранении репродуктивного здоровья должна преподноситься доступно, а источники, посредством которых будет проводиться санитарно-просветительская работа, учитывать интересы и предпочтения современных детей и подростков.

Согласно задачам Глобальной стратегии профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними (2006—2015 гг.), представленной Всемирной организацией здравоохранения, одним из основных направлений является улучшение информационной поддержки и эффективное использование средств массовой информации для повышения осведомленности населения об ИППП [7].

Наиболее востребованным в среде молодежи источником получения информации в настоящее время является Всемирная глобальная сеть Интернет. Увеличение числа находящихся в индивидуальном пользовании компьютеров с одновременным повышением их мощности, увеличение пропускной способности каналов связи, постоянный рост объема информации, в том числе и образовательного характера, создание и постоянное обновление программных продуктов, облегчающих ее поиск и получение, делают Интернет важным фактором инфор-

мационного взаимодействия. Интернет становится незаменимым для современного человека. На это указывает постоянное увеличение его пользователей по всему миру. Дети и подростки имеют возможность пользоваться Интернетом дома, в школе, компьютерных клубах, интернет-кафе. Многочисленными исследованиями показано, что подростки являются наиболее активными пользователями Интернета во всем мире. В частности, фонд «Общественное мнение» (ФОМ) в октябре 2008 г. опубликовал результаты общероссийского проекта «Мир Интернета. Подростки и Интернет» [8]. Источником данных для исследования явились результаты опроса 1085 подростков в возрасте 14—17 лет из 200 населенных пунктов 63 субъектов Российской Федерации. Опрос показал, что три четверти респондентов (75,5%) входят в состав полугодовой аудитории Интернета, в том числе более половины из них (54,7%) — в состав месячной, а более четверти (28,0%) — в состав суточной. Абсолютные размеры этих аудиторий составляют 5,9, 4,3 и 2,2 млн человек соответственно.

По данным ФОМ (2008 г.), суммарный размер подростковой (14—17 лет) и взрослой (18 лет и старше) полугодовой аудитории Интернета составил летом 2008 г. 39,6 млн человек. В Москве в состав полугодовой аудитории Интернета входят практически все подростки 14—17 лет (97,45%), в мегаполисах и крупных городах — 85,1 и 82,3% соответственно, в малых городах — 69,9%, в селах — менее двух третей (59,9%).

Постепенно Интернетом начинают охватываться все более юные слои населения. Если подростки, которым сегодня 17 лет, впервые вошли в сеть, когда им было в среднем 15 лет, то те, кому сегодня 14 лет, стали интернет-пользователями в 12—13 лет. 72% активных пользователей (представителей месячной аудитории Интернета) когда-либо выходили в сеть из дома, 39% — по месту учебы, 37% — у друзей или знакомых, 27% — с помощью сотовой связи, 11% — в интернет-кафе. В Москве практически все активные пользователи (97%) пользуются сетью из дома, в селах — более половины (54%). 65% учащихся представителей месячной аудитории Интернета пользуются сетью на специальных занятиях по компьютерным технологиям. В школах с углубленным изучением предметов такими занятиями охвачены 71% респондентов, в обычных школах — 62%. Подростки-юноши пользуются Интернетом чаще, чем девушки (30,4% против 25,5%). Наиболее распространенными сетевыми практиками представителей месячной интернет-аудитории являются поиск (71%), скачивание и прослушивание музыки (67%), скачивание разного рода программ (55%), использование электронной почты (49%), общение в блогах, форумах, социальных сетях (36%), просмотр фильмов и видеороликов, онлайн-игры и прочие сетевые ресурсы. Поиск информации по вопросам здоровья отметили лишь 9% респондентов.

Однако за последний год объем общей аудитории сектора медицины в Рунете увеличился на 93% и составил в апреле 2009 г. 989 тыс. посетителей в сутки. Самой востребованной информацией сектора оказалась профилактика и лечение заболеваний, на долю которой пришлось 35% всей аудитории [9]. Активное использование подростками Интернета в качестве источника получения информации о здоровье, в том числе сексуальном и репродуктивном, и профилактике заболеваний подтверждают и зарубежные исследователи [10—14].

В то же время необходимо отметить, что информация, которую получают подростки в Интернете, не всегда является достоверной и часто направлена на манипулирование сознанием потребителя информации с политическими, экономическими или другими целями. Дети и подростки как потребители информации, в частности медицинской, представляют одну из наиболее уязвимых групп, так как не обладают достаточным опытом и знаниями для оценки ее достоверности.

В США и европейских странах Интернет давно активно используется для информирования подростков по вопросам профилактики ИППП, безопасного полового поведения и сохранения репродуктивного здоровья. Зарубежные исследователи в последние годы активно изучают и контролируют интернет-пространство как источник различной медицинской информации. Многочисленные проекты, проводимые по всему миру, позволяют эффективнее распространять информацию профилактического назначения, увеличивать охват аудитории, таким образом способствуя улучшению репродуктивного здоровья населения [15—17].

В 2002 г. сотрудниками американского колледжа Emerson в Бостоне (Department of Communication Emerson College Boston, MA, USA) проведено исследование наиболее популярных интернет-ресурсов США для подростков, содержащих информацию об ИППП и безопасном половом поведении [18]. В процессе исследования изучалось, насколько интернет-ресурсы пополняют знания о репродуктивном здоровье и ИППП, способны ли они формировать у пользователей-подростков ответственное отношение к собственному репродуктивному здоровью, насколько представленная информация достоверна и понятна для восприятия подростка, насколько удобно пользование тем или иным интернет-ресурсом. Результаты исследования показали, что информация, представленная в сети Интернет на тему ИППП и безопасного поведения, недостаточна, ограничена и в большинстве случаев недостоверна. Только 3% (36 сайтов) были признаны образовательными для подростков. Практически все исследуемые интернет-ресурсы нуждались в тех или иных доработках, а некоторые совершенно не соответствовали заявленной в поисковой системе информации.

Сегодня Интернет является эффективным средством распространения информации и мониторинга общественного мнения в разных областях. Всемирная глобальная сеть как источник профилактической медицинской информации для детей и подростков имеет огромный спектр возможностей и преимуществ: большой охват целевой аудитории при минимальных затратах времени и средств; удобное управление информацией (наполнение и изменение информации на Web-страницах); возможность мониторинга полученных знаний; конфиденциальность. Однако помимо преимуществ существует и много проблем с распространением достоверной медицинской информации в русскоязычной глобальной сети, так как в Российской Федерации до настоящего времени не существует организации, контролирующей поток медицинской информации в Интернете, не говоря уже о тех интернет-ресурсах, целевой аудиторией которых являются дети и подростки. Любой пользователь может создать свою Web-страницу и наполнить ее информацией по своему усмотрению. Система контроля за содержанием (контентом) сайтов, а также за его авторами полностью отсутствует. Пользователь должен сам выбрать, каким Web-страницам и какой информации он доверяет и может ли он использовать ее для пополнения своих знаний. Информация медицинского назначения в основном представлена либо на Web-страницах для специалистов, либо на сайтах медицинских учреждений, среди которых преобладают частные медицинские организации. Указанные ресурсы не могут служить платформой для размещения санитарно-просветительской информации из-за труднодоступности материала, предназначенного для специалистов, или перенасыщенности информацией рекламного характера, свойственной Web-страницам частных медицинских организаций. Поэтому актуальной является разработка критериев качества интернет-ресурсов медицинского назначения, представляющих информацию профилактического характера [19].

Одними из первых в России критерии качества медицинских ресурсов сформулировали в своей книге «Медицина в Интернете» В.Е. Синицын, Е.А. Мершина, С.П. Морозов [20]. По мнению авторов, они должны выглядеть следующим образом:

1. Общая информация о сайте:
 - цель создания сайта и его характеристика;
 - головная организация, учредители, редколлегия;
 - источники финансирования;
 - штат сотрудников.
2. Качество информации:
 - актуальность, новизна и достоверность;
 - соответствие нормам этики;
 - преобладание информации нерекламного характера;

- информация об авторах публикуемых материалов (ФИО, профессия, ученое звание, место работы, должность, биография, e-mail);
- ссылки на источники информации или указания на то, что информация является личным мнением автора в случае отсутствия ссылок;
- соответствие представляемой информации критериям доказательной медицины;
- отсутствие орфографических и грамматических ошибок;
- тщательный подбор внешних гиперссылок на другие ресурсы сети Интернет;
- регулярная проверка внешних и внутренних ссылок;
- индикация даты последнего обновления «контента».

3. Интерактивность: наличие средств для высказывания комментариев, предложений, критики.

4. Удобство работы с сайтом:

- форма поиска;
- новости сайта;
- раздел «Помощь по работе с сайтом»;
- карта сайта;
- разумное количество графики.

Основные положения, указанные в рекомендациях авторов, с определенными дополнениями могут быть использованы и для информационных порталов медицинской и профилактической направленности, основной аудиторией которых являются дети и подростки. В настоящее время лишь единичные сайты медицинской направленности соответствуют всем предложенным критериям. Кроме того, указанные критерии являются желательными, а не обязательными, что дает возможность создателям сайтов наполнять их любой информацией по своему усмотрению, не боясь понести за это ответственность.

Помимо проблемы достоверности размещаемой информации на страницах интернет-пространства нельзя забывать и о проблеме готовности восприятия информации целевой аудиторией. Так, проведенное в 2001 г. в США исследование «Преграды для профилактической информации об ИППП и ВИЧ-инфекции в Интернете» («Barriers to STD/HIV prevention on the Internet») показало, что из 6 млн Web-страниц, содержащих ключевые слова по сексуальному здоровью, только 41 содержала достоверную информацию. Исследование было направлено на выяснение необходимости и готовности пользователей Всемирной глобальной сети получать достоверную информацию о профилактике ИППП и ВИЧ-инфекции на специализированных сайтах, по электронной почте, в чатах и форумах интернет-пространства. В исследовании приняли участие 4400 респондентов разного возраста, пола, социального класса. Из них 60,6% респондентов предпочли бы полу-

чать информацию профилактической направленности на специализированных сайтах, 45% — были бы не против получать подобную информацию по e-mail, 29,5% — предпочли бы пообщаться в чатах и форумах. Основной проблемой донесения информации до целевой аудитории оказалась стойкая уверенность респондентов в отсутствии необходимости подобной информации по разным причинам — отсутствие необходимости в информации об ИППП и ВИЧ-инфекции в целом, полная уверенность в собственной осведомленности, предпочтение получения информации от друзей, знакомых, врачей, партнеров и т. п. [21].

Сегодня Всемирная глобальная сеть Интернет является абсолютным лидером по содержанию информации и действительно эффективным средством мониторинга общественного мнения. Вопрос, касающийся медицинского Интернета для детей и подростков, заслуживает пристального внимания, так как на активное проявление интереса к вопросам сексуального и репродуктивного здоровья не всегда можно получить грамотные и достоверные ответы. Поэтому одной из приоритетных задач развития системы первичной профилактики заболеваний половой сферы, а также формирования ответственного отношения к сохранению репродуктивного здоровья среди детей и подростков является создание качественных просветительских интернет-ресурсов.

Литература

1. Министерство здравоохранения РФ Приказ от 30 июля 2001 г. № 291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем» (с изменениями от 15 ноября 2001 г.).
2. Сакевич В.И. Сексуальное поведение школьников по материалам международного исследования/ В.И. Сакевич. Демоскоп Weekly — электронная версия бюллетеня «Население и общество». Институт демографии Государственного университета — Высшей школы экономики. № 347—348. 29 сентября — 12 октября 2008. Полностью опубликовано: <http://www.demoscope.ru/weekly/2008/0347/reprod01.php>.
3. Федеральное государственное статистическое наблюдение «Сведения о заболеваниях, передаваемых преимущественно половым путем, грибковых, кожных заболеваниях и чесоткой» — форма № 9 и № 34. 2007 г.
4. Федеральное государственное статистическое наблюдение «Сведения о заболеваниях, передаваемых преимущественно половым путем, грибковых, кожных заболеваниях и чесоткой» — форма № 9 и № 34. 2008 г.
5. Чечулина О.В. Медико-социальный взгляд на проблему репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения девочек-подростков в Российской Федерации. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2007; (5): 6—11.
6. Уварова Е.В. Основные проблемы контрацепции у сексуально-активных подростков. РМЖ. 2002; 9; (6).
7. ВОЗ. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними. 2006—2015 гг. Вестн. дерматол. венерол. 2008; (6): 109—113.
8. Подростки и Интернет. Результаты опроса подростков в возрасте 14—17 лет. Фонд общественное мнение (ФОМ). Проект «Мир Интернета», 2008. Полностью опубликовано: www.fom.ru
9. Медицина в Интернете. Исследование. Полностью опубликовано: www.rumetrika.rambler.ru

10. Baker L. Use of the Internet and e-mail for health care information: results from a national survey. *JAMA* 2003 May 14; 289 (18): 2400–2406.
11. Borzekowski DL. Adolescent cybersurfing for health information: a new resource that crosses barriers/ D.L. Borzekowski, V.I. Rickert. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001; 155 (7): 813–817.
12. Gray N.J. Adolescents and the internet: health and sexually information/ N.J. Gray, J.D. Klein. // *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18 (5): 519–524.
13. Hansen D.L. Adolescents searching for health information on the Internet: an observational study/ D.L. Hansen, H.A. Derry, P.J. Resnick, C.R. Richardson. *J Med Internet Res* 2003; 5: 4: 25.
14. Woods A.H. Adolescents' use of the Internet as a resource for health information/ A.H. Woods, M.J. Allan, J.D. Klein. *J Adolesc Health* 2000; 26 (2): 124.
15. Chao-hua Lou Can the Internet be used effectively to provide sex education to young people in China?/ Chao-hua Lou, Quan Zhao, Er-Sheng Gao, Iqbal H. Shah. *J. Adol. Health* 2006; 39 (5): 720–728.
16. Rahnavardi M. Accuracy and coverage of reproductive health information on the internet accessed in English and Persian from Iran/ M. Rahnavardi, M.S. Arabi, G. Ardalan, N. Zamani, M. Jahanbin, F. Sohani, S. Dowlatshahi. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008; 34 (3): 153–7.
17. Williams E Nwagwu The Internet as a source of reproductive health information among adolescent girls in urban city in Nigeria/ E. Williams, Nwagwu. *BMC Public Health* 2007; 7: 354. <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2458-7-354.pdf>;
18. Keller S.N. STD/HIV Prevention for Teenagers: A look at the Internet Universe/ S.N. Keller, H. Labelle, N. Karimi, S. Gupta. *J Health Commun* 2002; 7: 341–353.
19. Smith M. The content and accessibility of sex education information on the Internet/ M. Smith, E. Gertz, S. Alvarez, P. Lurie. *Health Educ Behav* 2000; 27(6): 684–694.
20. Синицын В.Е./Синицын В.Е., Мершина Е.А., Морозов С.П. Медицина в Интернете. М.: ООО Издательский дом ВИДАР. 2004.
21. S. Salyers Bull Barriers to STD/HIV prevention on the Internet/ S. Salyers Bull, M. McFarlane, D. King. *Health Educational Research* 2001; 16: 6: 661–670.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФОТОТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

М.Б. ЖИЛОВА, М.М. БУТАРЕВА, В.А. ВОЛНУХИН

Current aspects of psoriasis phototherapy

M.B. ZHILOVA, M.M. BUTAREVA, V.A. VOLNUKHIN

Об авторах:

М.Б. Жилова — заведующая отделением физиотерапии ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

М.М. Бутарева — заведующая стационаром дневного пребывания ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий»

г. Москва, к.м.н.

В.А. Волнухин — ведущий научный сотрудник ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

Работа выполнена в рамках Государственного контракта 02.512.11.2323 от 05.05.2009 г. «РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ МУТАЦИЙ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЭКСЦИЗИОННОЙ СИСТЕМОЙ РЕПАРАЦИИ ДНК» (шифр 2009-02-1.2-04-35-007).

В обзоре освещены современные аспекты ультрафиолетовой терапии больных псориазом. Описаны механизмы действия, а также ранние и отдаленные побочные эффекты существующих методов фототерапии. Представлены данные литературы о риске их канцерогенного действия. Обсуждаются подходы к оптимизации проведения фототерапии с учетом риска и пользы для пациента.

Ключевые слова: псориаз, ПУВА-терапия, средневолновая ультрафиолетовая терапия, механизмы действия, побочные эффекты, риск канцерогенного действия.

The review covers current aspects of ultraviolet therapy for patients suffering from psoriasis. It describes mechanisms of action as well as early and remote side effects of the current phototherapy methods. The review also presents data from literature about the risk of their cancerogenicity. It also discusses approaches to the optimization of phototherapy in view of risks and benefits for the patient.

Key words: psoriasis, PUVA therapy, narrowband wave phototherapy, mechanisms of action, side effects, cancerogenicity risk.

Целебные свойства солнечного света известны еще со времен Гиппократа. Наиболее активной частью солнечных лучей является ультрафиолетовое излучение, спектр которого подразделяют на три диапазона: коротковолновый (диапазон УФС, длины волн 100—280 нм), средневолновый (диапазон УФВ, длины волн 280—320 нм) и длинноволновый (диапазон УФА, длины волн 320—400 нм).

С созданием искусственных источников света появилась возможность дозированного использования с лечебной целью ультрафиолетового излучения, что легло в основу создания различных методов фототерапии. В дерматологической практике используются, главным образом, диапазоны УФВ и УФА. Каждый из них имеет некоторые особенности фотобиологического действия. УФВ-лучи проникают в кожу неглубоко и воздействуют главным образом на эпидермальные структуры: кератиноциты, клетки Лангерганса, меланоциты и др. УФА-лучи достигают сосочкового слоя дермы и поверхностного сосудистого сплетения, оказывая действие на дендритные клетки, эндотелиоциты, дермальные фибробласты и клетки воспа-

лительного инфильтрата (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты).

При лечении больных псориазом наиболее рекомендовали себя методы средневолновой ультрафиолетовой терапии (УФВ-терапии: селективная фототерапия; узкополосная фототерапия 311 нм; терапия ультрафиолетовым эксимерным светом) и методы ПУВА-терапии (ПУВА-терапия с внутренним применением фотосенсибилизаторов; ПУВА-терапия с наружным применением фотосенсибилизаторов; ПУВА-ванны). В последние годы накоплены новые данные литературы об эффективности, механизмах действия и побочных эффектах фототерапии, анализ которых и явился предметом настоящей работы.

Методы средневолновой ультрафиолетовой терапии дают менее выраженный терапевтический эффект по сравнению с ПУВА-терапией, но в то же время имеют меньшее количество противопоказаний, поскольку не требуют использования фотосенсибилизаторов. Они назначаются при лечении средне-тяжелых, реже — тяжелых форм псориаза.

Долгое время одним из основных методов фототерапии больных псориазом являлась широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (синоним — селективная фототерапия, длины волн 280—320 нм). Метод оказался достаточно эффек-

тивным и получил широкое применение в клинической практике.

В конце прошлого века Т. Fischer, а затем J.A. Parrish и K.F. Jaenicke показали, что при лечении больных псориазом узкополосное (311—313 нм) средневолновое ультрафиолетовое излучение дает более значимый клинический эффект, чем широкополосное средневолновое излучение [1, 2]. С учетом этих данных фирма «Филипс» (Нидерланды) разработала УФ-лампы, излучающие в диапазоне волн 310—315 нм, с максимальной эмиссией на длине волны 311 нм. Новый вид лечения получил название узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии 311 нм [3, 4]. Дальнейшими исследованиями была показана высокая эффективность метода, и в настоящее время фототерапия 311 нм практически полностью вытеснила из клинической практики селективную фототерапию [5—7, 17].

В последние годы появилась новая аппаратура (с использованием как лазерных, так и ламповых источников), позволяющая проводить лечение монохроматическим средневолновым ультрафиолетовым излучением на длине волны 308 нм. Благодаря наличию оптоволоконного световода она позволяет дозировать излучение отдельно на каждый очаг поражения и не затрагивать окружающую здоровую кожу, что способствует повышению эффективности лечения и уменьшению риска отрицательного действия УФ-света (канцерогенного и потенцирующего фотостарения) на участки тела, свободные от высыпаний.

Механизмы действия средневолнового ультрафиолетового излучения на кожу больных псориазом до конца не выяснены. Основными из них являются фотомодификация молекул ДНК и опосредованная через генерацию свободных радикалов стимуляция перекисного окисления липидов. Поглощение УФ-лучей нуклеотидами ведет к формированию фотопродуктов (в большей степени пиримидиновых димеров) и способствует подавлению синтеза ДНК в клетках [8, 19, 40]. Одним из главных хромофоров эпидермиса, поглощающим УФВ-лучи, является уроканиновая кислота [27]. При абсорбции ультрафиолетового излучения *транс*-уроканиновая кислота, присутствующая в роговом слое эпидермиса, изомеризуется в *цис*-уроканиновую кислоту, которая стимулирует образование супрессорных Т-лимфоцитов и продукцию клетками кожи медиаторов, дающих иммуносупрессивный эффект [9, 17].

УФВ-спектр помимо действия на ДНК может влиять на экстрануклеарные компоненты клетки, регулируя состояние мембранных рецепторов, молекулярных сигнальных путей, транскрипционной активности. При этом экспрессия генов может изменяться независимо от повреждений ДНК [10, 41]. УФВ-излучение способно модулировать экспрессию и функцию рецепторов факторов

роста и цитокинов, в частности, стимулировать синтез кератиноцитами интерлейкина-10 (IL-10), способного подавлять продукцию провоспалительного цитокина интерферона γ [30]. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что облучение УФВ-светом значительно увеличивает экспрессию м-РНК IL-10 и его белка в кератиноцитах здоровых добровольцев.

Методы ПУВА-терапии (син. фотохимиотерапия) основаны на комбинированном применении псораленовых фотосенсибилизаторов (фурукумаринов) и длинноволнового ультрафиолетового излучения (длины волн 320—400 нм).

Первые исследования, выявившие эффективность метода ПУВА-терапии, были проведены в 1974 г. J. Parrish и соавт. [28]. В дальнейшем полученные данные были подтверждены многочисленными исследованиями, проведенными в разных странах. В настоящее время ПУВА-терапия прочно вошла в практику дерматовенерологов и является одним из наиболее эффективных методов лечения распространенных и тяжелых форм псориаза. Достаточно сказать, что она приводит к клиническому разрешению или значительному улучшению у 70—95% больных.

В мировой практике при проведении ПУВА-терапии в качестве фотосенсибилизаторов наиболее часто применяются 8-метоксипсорален, 5-метоксипсорален и 4, 5, 8-триметилпсорален, а также их производные. Псораленовые фотосенсибилизаторы активируются только после УФА-облучения, метаболизируются в печени и выводятся с мочой в течение 12—24 ч. Один из основных механизмов действия ПУВА-терапии заключается во взаимодействии активированного фотосенсибилизатора с ДНК клеток, в результате чего образуются монофункциональные, а затем бифункциональные связи с пиримидиновыми основаниями, что приводит к формированию перекрестных сшивок между цепями ДНК, подавлению синтеза нуклеиновых кислот и белков и торможению, таким образом, клеточной пролиферации. Возбужденные молекулы фотосенсибилизатора могут взаимодействовать также с молекулярным кислородом, в результате чего образуются активные формы кислорода, в частности синглетный кислород, который повреждает мембраны клеток и активизирует циклооксигеназу и арахидоновую кислоту [11]. Фотохимические реакции приводят к нарушению экспрессии цитокинов и их рецепторов в коже, снижению пролиферативной активности и нормализации кератинизации эпидермальных клеток, стимуляции апоптоза лимфоцитов и кератиноцитов [18, 39].

Побочные эффекты фототерапии разделяют на ранние и отдаленные. Основными ранними побочными эффектами средневолновой ультрафиолетовой терапии являются эритема, зуд и сухость кожи, а также пигментация (загар). Обычно

нежелательные явления носят временный характер и разрешаются после уменьшения дозы облучения. Эритема развивается в 10—35% случаев в течение 24 ч. после процедуры [3, 6]. Развитие эритемы чаще наблюдается в фоточувствительных областях: на веках, ушных раковинах, губах, сосках, в подколенных ямках и на локтевых сгибах. Пигментация кожи в процессе фототерапии может развиваться без предшествующего появления эритемы и сохраняться от нескольких недель до нескольких месяцев.

При ПУВА-терапии могут наблюдаться такие побочные эффекты, как фототоксические реакции, зуд и гиперпигментация кожи. Фототоксические реакции (эритема, отек, пузыри, зуд кожи) развиваются в процессе ПУВА-терапии примерно у 10% больных [25]. Интенсивность эритемы зависит от дозы фотосенсибилизатора и ультрафиолетового излучения, индивидуальной чувствительности кожи. Она возникает через 24—36 ч. после облучения, достигает максимальной выраженности через 72—96 ч. и может сохраняться более 7 дней. Эритема является важнейшим параметром для определения и корректировки дозы УФ-облучения [13, 28, 42]. Проведение фототестирования с определением минимальной эритемной дозы при УФВ-терапии и минимальной фототоксической дозы при ПУВА-терапии позволяет в большинстве случаев предотвратить развитие фототоксических реакций.

К факторам, способствующим развитию фототоксических реакций, относятся одновременное применение потенциальных фотосенсибилизирующих агентов: лекарственных препаратов (антибиотиков, антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных средств, производных сульфаниламочевины), косметических средств, содержащих бергамотовое масло, отдушки и др., некоторых продуктов питания (петрушки, инжира, арбуза и др.).

Кроме того, при ПУВА-терапии могут развиваться побочные эффекты, которые вызываются фотосенсибилизирующими препаратами. Нежелательные явления, связанные с использованием таблетированных фотосенсибилизаторов, включают тошноту, дискомфорт в эпигастральной области, головокружение, головную боль, гипотензию, нарушение сна, депрессию. К проблемам, связанным с использованием мазевых и спиртовых форм фотосенсибилизаторов, относят контактный дерматит, контактно-аллергический дерматит, сухость кожи. При развитии указанных явлений препараты отменяют.

Отсутствие защиты глаз фотозащитными очками во время проведения процедур может вызвать повреждение роговицы, хрусталика, конъюнктивы. УФВ-свет поглощается преимущественно в конъюнктиве и роговой оболочке глаза, поэтому чаще всего результатом фотоповреждения является развитие конъюнктивита или кератита. УФА-лучи проника-

ют в глазную линзу и могут повреждать хрусталик глаза. Поскольку псораленовые фотосенсибилизаторы с кровотоком могут проникать в хрусталик глаза и связываться под воздействием УФА с белками хрусталика, при проведении ПУВА-терапии существует потенциальный риск развития катаракты. У пациентов, не проводящих в процессе ПУВА-терапии должную защиту глаз, в ряде случаев может также развиваться конъюнктивит [38].

В литературе описан ряд других побочных реакций ПУВА-терапии, которые в практике встречаются сравнительно редко. Так, у отдельных пациентов могут наблюдаться онихолизис, подногтевые кровоизлияния, фолликулит, болезненность кожи, меланонихия, феномен Кебнера, себорейный дерматит, контактный дерматит, актинический дерматит, полиморфный фотодерматоз, анафилаксия, конъюнктивит, простой герпес, кератит [25, 36].

В последние годы накапливается все больше данных о возможности канцерогенного действия фототерапии [45]. Выяснение потенциального канцерогенного риска методов ультрафиолетовой терапии стало предметом ряда исследований, проведенных в США, Европе и других странах.

Сведения о канцерогенном потенциале средневолновой ультрафиолетовой терапии противоречивы. В экспериментах на мышах обнаружена возможность канцерогенного действия как широкополосного (280—320 нм), так и узкополосного (311 нм) средневолнового излучения [47]. Однако данные о возможном канцерогенном действии УФВ-терапии на человека недостаточно убедительны. Так, ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения больных псориазом, получавших на протяжении длительного времени неоднократные курсы широкополосной и/или узкополосной средневолновой фототерапии, не выявил случаев развития рака кожи [43]. Однако J. Ramos и соавт. при исследовании канцерогенного действия разных по величине доз УФ-облучения (УФА+УФВ), получаемых человеком в течение жизни: низких (менее 29,000 кДж/м²), средних (29,000—145,000 кДж/м²) и высоких (более 145,000 кДж/см²), установили, что высокие дозы УФ-облучения в 2 раза чаще, чем низкие дозы, приводили к развитию опухолей кожи [29]. E. Lee и соавт. в своем обзоре указывают на отсутствие канцерогенного потенциала у средневолновой ультрафиолетовой терапии [21]. В исследовании английских авторов у 1908 больных, получавших УФВ-терапию 311 нм в течение 4 лет, отмечено небольшое повышение частоты развития базально-клеточного рака кожи [22]. В другой работе отдаленные результаты узкополосной фототерапии 311 нм были изучены у 3886 больных, из них 2130 (55%) страдали псориазом [12]. Большинство пациентов имели I—III тип кожи. У больных псориазом проводились курсы как ПУВА-терапии, так и узкополосной фототерапии 311 нм. Среднее чис-

ло процедур в общей группе составило 29 (19—53), 352 пациента получили 100 процедур и более, 2 пациента — более 500 процедур. Проведенный анализ не выявил зависимости между количеством процедур УФВ-терапии 311 нм и частотой развития рака кожи (плоскоклеточного, базально-клеточного и меланомы). Вместе с тем у больных, получавших как ПУВА-терапию, так и УФВ-терапию 311 нм, установлен повышенный риск развития базально-клеточного рака кожи.

Суммируя результаты проведенных исследований, можно заключить, что риск развития опухолей кожи при лечении больных УФВ-излучением окончательно не установлен. Для уточнения этого вопроса необходимо проведение дополнительных исследований.

С другой стороны, к настоящему времени накоплено довольно большое количество данных об отдаленных побочных эффектах ПУВА-терапии. Главной проблемой, ограничивающей широкое применение ПУВА-терапии, является риск канцерогенного действия. Так, в ряде исследований при длительной многокурсовой ПУВА-терапии выявлено значительное увеличение риска развития плоскоклеточного рака кожи, базально-клеточного рака кожи и меланомы [24, 31, 32, 34, 35]. Частота развития плоскоклеточного и базально-клеточного рака кожи возрастает по мере увеличения кумулятивной дозы облучения и курсового количества процедур. Метаанализ 9 исследований, проведенных в США и 5 европейских странах (Великобритании, Швеции, Германии, Австрии и Нидерландах), показал, что у больных псориазом, получивших высокие дозы ПУВА-терапии (более 200 процедур, или более 2000 Дж/см²), плоскоклеточный рак кожи выявлялся в 14 раз чаще, чем у пациентов, получивших низкие дозы ПУВА-терапии (менее 100 процедур, или менее 1000 Дж/см²) [32]. У мужчин, получавших в процессе ПУВА-терапии облучение половых органов, установлен более высокий риск развития плоскоклеточного рака кожи полового члена и мошонки по сравнению с пациентами, не получавшими облучение [33].

Необходимо принять во внимание, что многие больные до начала применения ПУВА-терапии часто загорали на солнце или лечились потенциально канцерогенными препаратами, включая мышьяк и антиметаболические препараты [14]. Кроме того, установлено, что у больных, получавших ПУВА-терапию, риск развития немеланомного рака кожи возрастал при дополнительном лечении большими дозами УФВ-излучения [20]. Большинство исследований по канцерогенным эффектам ПУВА-терапии проведено с использованием в качестве фотосенсибилизатора 8-метоксипсоралена, тогда как канцерогенный потенциал 5-метоксипсоралена менее изучен. Тем не менее в экспериментальных исследованиях на мышьях 5-метоксипсорален показал схожие

с 8-метоксипсораленом фотомутагенные и фотоканцерогенные свойства [44].

К отдаленным последствиям хронической УФВ-терапии и ПУВА-терапии относится также преждевременное старение кожи, которое характеризуется уменьшением эластичности кожи, появлением морщин, атрофии эпидермиса, ксероза кожи, гиперпигментации (лентиго) и кератоза [15, 46].

Следует подчеркнуть, что в современной дерматологической практике ультрафиолетовая терапия продолжает оставаться важной составной частью лечения больных псориазом. Основными преимуществами методов ультрафиолетовой терапии являются высокая эффективность, удовлетворительный профиль безопасности и относительно небольшая стоимость лечения. В то же время, учитывая возможность развития в процессе лечения нежелательных эффектов, при проведении фототерапии необходимо соблюдать меры их профилактики, включая строгое выполнение больными всех предписаний врача и отказ от бесконтрольного облучения кожи УФ-светом.

Установлено, что одним из эффективных способов снижения канцерогенного риска ПУВА-терапии является комбинированное ее применение с синтетическими ретиноидами (метод получил название РеПУВА-терапия), позволяющее быстрее добиться ремиссии и снизить курсовое количество процедур и кумулятивную дозу облучения. T. Nijsten, R. Stern обнаружили значительное снижение риска развития плоскоклеточного рака кожи у больных, получавших РеПУВА-терапию, по сравнению с группой, которой проводилась только ПУВА-терапия [26].

Особенно показана данная комбинация при лечении тяжелых форм псориаза: эритродермической, пустулезной, ладонно-подошвенной. Механизм синергичного действия ПУВА-терапии и ретиноидов до конца не выяснен. Считается, что дополнительное назначение ретиноидов позволяет более эффективно воздействовать на процессы пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, а также воспалительные инфильтраты в коже. Кроме того, за счет ускоренной десквамации псориазных бляшек улучшаются оптические свойства кожи, что позволяет проводить лечение с использованием более низких доз УФ-излучения.

Добиться более быстрого регресса псориазных высыпаний можно также путем комбинации ПУВА-терапии с другими системными (гемодез, эссенциале, витамины, глюконат кальция и др.) и топическими (кальципотриол, салициловая мазь, препараты дегтя, антралина) лечебными средствами.

Уменьшить общую дозу УФ-облучения позволяет назначение больным методов локальной фототерапии с воздействием только на пораженные участки кожи (лечение эксимерным светом, локальная ПУВА-терапия). В ряде исследований выявлено, что наружное применение фотосенсибилизаторов в ви-

де ПУВА-ванн приводит к уменьшению дозы УФА-излучения [48—52].

Для повышения безопасности фототерапии не рекомендуется комбинировать ее с методами лечения, обладающими канцерогенным потенциалом: терапией циклоспорином, мышьяком, ионизирующим облучением [23, 37].

С целью профилактики развития нежелательных эффектов перед назначением фототерапии у каждого пациента следует обязательно оценивать соотношение ожидаемой пользы от лечения и потенциального риска развития осложнений. Пациент должен быть информирован о методике планируемого лечения, а также возможных побочных реакциях. Не рекомендуется назначать больным более 1—2 курсов фототерапии в год. Во время процедур и пребывания на солнце больным следует защищать лицо, шею, ушные раковины, грудные соски и кисти фотозащитными средствами.

Учитывая возможный риск развития новообразований кожи, обязательным условием лечения является экранирование половых органов у мужчин. При проведении фототерапии необходимо контролировать кумулятивную дозу облучения (кумулятивная доза УФА-облучения не должна превышать 1000 Дж/см² — эквивалент 6—9 курсов ПУВА-терапии), количество проведенных процедур и курсов лечения. Всем больным, получающим многокурсовую фототерапию, показан ежегодный осмотр дерматолога с целью раннего выявления и своевременного лечения опухолей кожи.

Важную роль в профилактике развития отдаленных побочных эффектов играет просвещение больных, при котором пациентам необходимо давать рекомендации по ограничению пребывания на солнце, предотвращению солнечных ожогов путем нанесения солнцезащитных кремов, отказу использования соляриев и ультрафиолетовых установок в домашних условиях.

Литература

- Fischer T. UV-light treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1976; 56: 473—479.
- Parrish J.A., Jaenicke K.F. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1976; 76: 359—362.
- Green C., Ferguson J., Lakshminpathi T., Johnson B.E. 311 nm UVB phototherapy — an effective treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 691—696.
- Van Weelden H., De La Faille H.B., Young E. et al. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 11—19.
- Berneburg M., Rocken M., Benedix F. Phototherapy with narrowband versus broadband UVB. *Acta Derm Venereol* 2005; 85(2): 98—108.
- Coven T.R., Burack L.H., Gilleaudeau R. et al. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1514—1522.
- Dawe R.S. A quantitative review of studies comparing the efficacy of narrow-band and broad-band ultraviolet B for psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 669—672.
- Epstein W.L., Fukuyama K., Epstein J.H. Early effects of ultraviolet light on DNA synthesis in human skin in vivo. *Arch Dermatol* 1969; 100: 84—89.
- Gupta G. The efficacy of narrowband UVB phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures. *Br J Dermatol* 1999; 140(5): 887—890.
- Devary Y., Rosette C., Di Donato J.A., Karin N. NF-kB activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal. *Science* 1993; 261: 1442—1445.
- Averbeck D. Recent advances in psoralen phototoxicity mechanism. *Photochem Photobiol* 1989; 50: 859—882.
- Hearn R.M.R., Kerr A.C., Rahim K.F. et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *J Br J Dermatol* 2008; 159(4): 931—935.
- Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 6: 343—350.
- Henseler T., Christophers E., Hönigsmann H., Wolff K. Skin tumors in the European PUVA study: eight year follow-up of 1643 patients treated with PUVA for psoriasis. *Am Acad Dermatol* 1987; 16: 108—116.
- Henseler T., Wolff K., Hönigsmann H., Christophers E. The European PUVA study (EPS) on oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. A cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981; 1: 853—857.
- Homey B. Chemokines and chemokine receptors as targets in the therapy of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 169—174.
- Ibbotson S.H., Bilslund D., Cox N.H. et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151(2): 283—297.
- Johnson R., Staiano-Coico L., Austin L. et al. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. *Photochem Photobiol* 1996; 63: 566—571.
- Kramer D.M., Pathak M.A., Kornhauser A., Wiskemann A. Effects of ultraviolet radiation on biosynthesis of DNA in guinea pig skin. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 388—393.
- Lim J.L., Stern R.S. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of nonmelanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 505—513.
- Lee E., Koo J., Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol* 2005; 44(5): 355—360.
- Man I., Crombie I.K., Dawe R.S. et al. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2005; 152: 755—757.
- Marcil I., Stern R.S. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001; 358: 1042—1045.
- Maier H., Schemper M., Ortel B. et al. Skin tumours in photochemotherapy for psoriasis. A single centre follow-up of 496 patients. *Dermatology* 1996; 193: 185—191.
- Morison W.L., Marwaha S., Beck L. PUVA-induced phototoxicity: incidence and causes. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 183—185.
- Nijsten T., Stern R.S. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 644—650.
- Noonan F.P., De Fabo E.C. Immunosuppression by ultraviolet B radiation: initiation by urocanin acid. *Immunology Today* 1992; 13(7): 250—254.
- Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Tanenbaum L., Pathak M.A. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974; 291(23): 1207—1211.
- Ramos J., Villa J., Ruiz A. et al. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2006—2011.
- Shen J. Modulation of IL-10, IL-12 and IFN- γ in the epidermis of hairless mice by UVA (320–400 nm) and UVB (280–320) radiation. *J Invest Dermatol* 1999; 113(6): 1059—1065.
- Stern R.S., Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Photochemotherapy Follow-up Study*. *Cancer* 1994; 73: 2759—2764.
- Stern R.S., Lunder E.J. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (Psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1582—1585.

33. Stern R.S., Bagheri S., Nichols K. PUVA Follow Up Study. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(1): 33–39.
34. Stern R.S., Liebman E.J., Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1278–1284.
35. Stern R.S. PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(5): 755–761.
36. Tanew A., Ortel B., Rappersberger K., Hönigsmann H. 5-methoxypsoralen (Bergapten) for photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 333–338.
37. Van-de-Kerkhof P.C., De-Rooij M.J. Multiple squamous cell carcinomas in a psoriatic patient following high-dose photochemotherapy and cyclosporin treatment: response to longterm acitretin maintenance. *Br J Dermatol* 1997; 136(2): 275–278.
38. Calzavara-Pinton P.G., Carlino A., Manfredi E. et al. Ocular side effects of PUVA-treated patients refusing eye sun protection. *Acta Derm Venereol* 1994; 186: 164–165.
39. Vallat V.P., Gilleaudeau P., Battat L. et al. PUVA bath therapy strongly suppresses immunological and epidermal activation in psoriasis: a possible cellular basis for remittive therapy. *J Exp Med* 1994; 180(1): 283–296.
40. Weichenthal M., Schwarz T. Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 260–266.
41. Warmuth I., Harth Y., Matsui M.S. et al. Ultraviolet radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 1994; 54: 374–376.
42. Wolff K., Hönigsmann H., Gschnait F., Konrad K. Photochemotherapie bei Psoriasis. *Klinische Erfahrungen bei 152 Patienten. Dtsch Med Wochenschr* 1975; 100: 2471–2477.
43. Weishcer M., Blum A., Eberhard F. et al. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 370–374.
44. Young A.R., Magnus I.A., Davies A.C., Smith N.P. A comparison of the phototumorigenic potential of 8-MOP and 5-MOP in hairless albino mice exposed to solar simulated irradiation. *Br J Dermatol* 1983; 108: 507–518.
45. Young A.R. Photochemotherapy and skin carcinogenesis: a critical review. In: A.R. Young, H. Hönigsmann, G. Jori (eds). *The fundamental bases of phototherapy*. OEMF. Milano 1996; 77–87.
46. Stern R.S. Actinic degeneration and pigmentary change in association with psoralen and UVA treatment: a 20-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (1): 61–67.
47. Young A.R. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet* 1995; 345(8962): 1431–1432.
48. Calzavara-Pinton P.G., Ortel B., Hönigsmann H. et al. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 1994; 189: 256–259.
49. Turjanmaa K., Salo H., Reunala T. Comparison of trioxsalen bath and oral methoxsalen PUVA in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 65: 1: 86–88.
50. Lowe N.J., Weingarten D., Bourget T., Moy L.S. PUVA therapy for psoriasis: comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14 (5 Pt 1): 754–760.
51. Collins P., Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 4: 392–395.
52. Cooper E.J., Herd R.M., Priestley G.C., Hunter J.A.A. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 2: 111–114.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ УФ-ОБЛУЧЕНИЯ НА ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ БЕЛОК КОЖИ

И.А. САВЧЕНКО, Т.Г. РУКША, В.В. САЛМИН, Л.Д. ЗЫКОВА

Results of an experimental study of the UV radiation effect on the photosensitive skin protein

I.A. SAVCHENKO, T.G. RUKSHA, V.V. SALMIN, L.D. ZYKOVA

Об авторах:

И.А. Савченко — лаборант каф. патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Т.Г. Рукша — зав. каф. патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н.

В.В. Салмин — доцент кафедры экспериментальной и медицинской физики Сибирского федерального университета, к.ф.-м.н.

Л.Д. Зыкова — зав. каф. патологической анатомии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор

TsPO (18 кД translocator protein) является фоточувствительным белком, регулирующим процессы клеточной пролиферации и апоптоза. Изменение конформационных свойств TsPO коррелирует с интенсивностью пролиферации клеток. С помощью иммуногистохимического анализа изучали изменения уровня TsPO в коже крыс после УФ-облучения. Обнаружено, что в дозе 200 Дж/м² происходит однонаправленное повышение уровня TsPO и маркера клеточной пролиферации PCNA в коже. УФ-излучение в дозах 400—600 Дж/м² индуцирует снижение экспрессии TsPO и PCNA. Таким образом, возможно участие TsPO в регуляции изменений интенсивности клеточной пролиферации в коже при воздействии УФ-излучения.

Ключевые слова: клеточная пролиферация, TsPO, PCNA, УФ-излучение.

TsPO (18 kDa translocator protein) is a photosensitive protein regulating processes of skin proliferation and apoptosis. Changes in the conformational properties of TsPO correlate with the intensity of cell proliferation. Changes in the TsPO level in the rats' skin after exposure to UV radiation were assessed with the use of immunohistochemical staining. It was revealed that the dose of 200 J/m² causes a unidirectional increase in the TsPO and PCNA (a cell proliferation marker) levels in the skin. UV radiation in the doses of 400—600 J/m² induces a reduction of TsPO and PCNA expression. Thus, there is a possibility that TsPO participates in the regulation of changes in the intensity of cell proliferation in the skin under the exposure to UV radiation.

Key words: cell proliferation, TsPO, PCNA, UV radiation.

Ультрафиолетовое излучение является фактором, индуцирующим развитие злокачественных новообразований кожи. Реализация эффектов УФ-излучения в коже осуществляется, в том числе, посредством воздействия на фоточувствительные белки, их структуру и функциональную активность. К таким белковым молекулам, обладающим фоточувствительностью, относится TsPO (18 кД translocator protein), ранее известный как периферический бензодиазепиновый рецептор. TsPO принимает участие в регуляции пролиферации клеток, апоптоза, а также синтеза стероидных гормонов [1]. TsPO экспрессируется в коже в кератиноцитах, ме-

ланоцитах, а также в дермальных эндотелиоцитах и фибробластах [2]. Как известно, при воздействии УФ-излучения происходит полимеризация белка, что сопряжено с изменением его функциональной активности [3]. Нами было показано, что при воздействии УФ-излучения диапазона В в дозах 120—360 Дж/м² в клетках меланомы происходила полимеризация TsPO, а облучение в дозе 480 Дж/м² вызывало деполимеризацию данного белка, которая коррелировала со снижением интенсивности пролиферации клеток меланомы [4]. Помимо этого, нами было выявлено, что лиганды TsPO обладают способностью модулировать интенсивность клеточной пролиферации в культуре кератиноцитов и меланоцитов, полученных из кожи здоровых добровольцев, а также в клетках меланомы и плоскоклеточного рака кожи [5]. Таким образом, TsPO может являться

потенциально новой терапевтической мишенью для коррекции изменений интенсивности клеточной пролиферации, что в свою очередь может быть востребованным в дерматоонкологии.

Цель исследования: определение уровня экспрессии TsPO, а также интенсивности клеточной пролиферации и апоптоза в коже крыс после воздействия УФ-излучения.

Материал и методы

Моделирование воздействия УФ-излучения *in vivo* осуществлялось на белых беспородных крысах-самцах массой 220—240 г, содержащихся в стандартных условиях вивария, с соблюдением правил гуманного обращения с животными. Предварительно у животных удаляли волосяной покров в области воздействия. В качестве источника УФ-света использовалась лампа с эмиссией излучения в диапазоне волн 240—400 нм. Сформированы 6 групп (по 6 животных в каждой группе) и контрольная группа ($n = 7$): крысы 1 и 2-й групп подвергались УФ-облучению в дозе 200 Дж/м², 3 и 4-й групп — в дозе 400 Дж/м², 5 и 6-й — в дозе 600 Дж/м². Через 24 ч. брали биоптаты кожи у крыс 1, 3, 5-й групп, через 72 ч. — у крыс 2, 4, 6-й групп. Биоптаты кожи крыс фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин, после чего готовили срезы для иммуногистохимического окрашивания. Использовались антитела к TsPO (Trevigen, разведение 1:200), PCNA (Novocastra, разведение 1:400). Оценивали число TsPO+ и PCNA+ клеток на 100 клеток эпидермиса. Для определения выраженности апоптоза использовался TUNEL-метод, основанный на регистрации характерной для апоптоза фрагментации ДНК, выполнение которого осуществлялось согласно инструкции производителя (Mebstain Apoptosis Kit Direct, Immunotech). Статистическая оценка результатов производилась с помощью Т-критерия Манна—Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

TsPO+ клетки определялись гомогенно во всех слоях эпидермиса, с характерной перинуклеарной локализацией (рис. 1). УФ-излучение в дозе 200 Дж/м² индуцировало увеличение экспрессии TsPO, в то время как облучение в дозах 400—600 Дж/м² приводило к обратному эффекту, а именно к снижению экспрессии TsPO в кератиноцитах. Уровень клеточной пролиферации, определяемый по числу PCNA+ клеток (рис. 2), возрастал через 24 ч. при воздействии УФ-излучения в дозе 200 Дж/м², а через 72 ч. при той же дозе облучения показатели интенсивности клеточной пролиферации не отличались от контрольных величин. УФ-излучение в дозах 400—600 Дж/м² вызывало снижение интенсивности пролиферации кератиноцитов. Между уровнем экспрессии TsPO и PCNA в кератиноцитах была

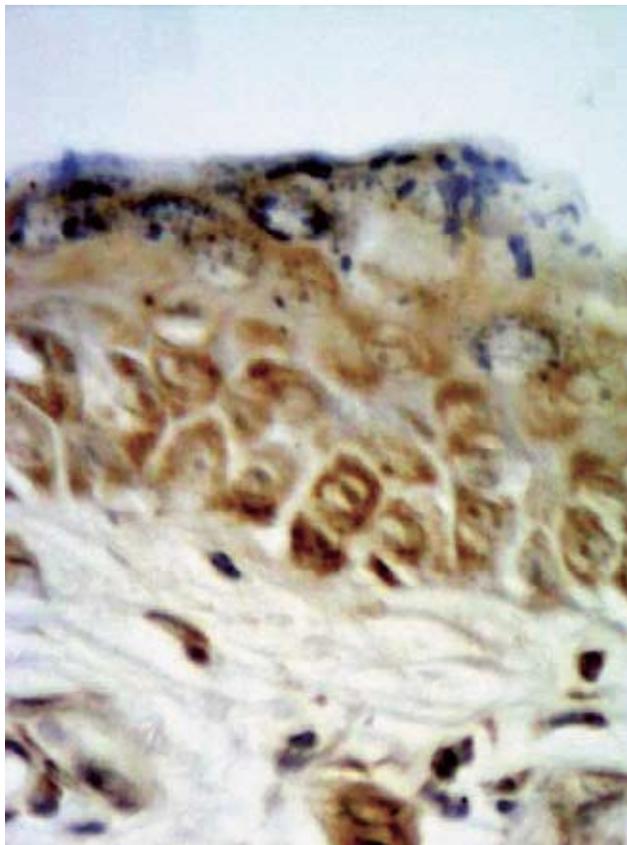


Рис. 1. Экспрессия TsPO в эпидермисе кожи крыс через 72 ч. после воздействия УФ-излучения в дозе 600 Дж/м². × 600

выявлена положительная корреляционная связь ($r = 0,96$; $\alpha = 0,01$; см. таблицу).

С учетом известного апоптоз модулирующего действия УФ-излучения с помощью TUNEL-метода изучали выраженность апоптоза клеток в коже крыс при облучении максимальной из тестируемых доз — 600 Дж/м² через 72 ч. после воздействия. При этом апоптотических кератиноцитов в эпидермисе обнаружено не было, однако TUNEL+ клетки определялись в сосудах дермы. На основании чего был сделан вывод, что максимальный апоптоз индуцирующий эффект УФ-излучения в исследуемой дозе проявлялся на уровне дермы.

Таким образом, в зависимости от дозы УФ-излучения оказывало разнонаправленное действие на экспрессию TsPO и интенсивности клеточной пролиферации в коже. В дозе 200 Дж/м² УФ-излучение индуцировало увеличение тестируемых показателей, в дозах 400—600 Дж/м², наоборот, вызывало снижение экспрессии TsPO и PCNA.

Известно, что УФ-излучение оказывает разнонаправленное действие на кожу, модулируя активность различных ее компонентов, структурных белков и сигнальных молекул. Так, через 48 ч. по-

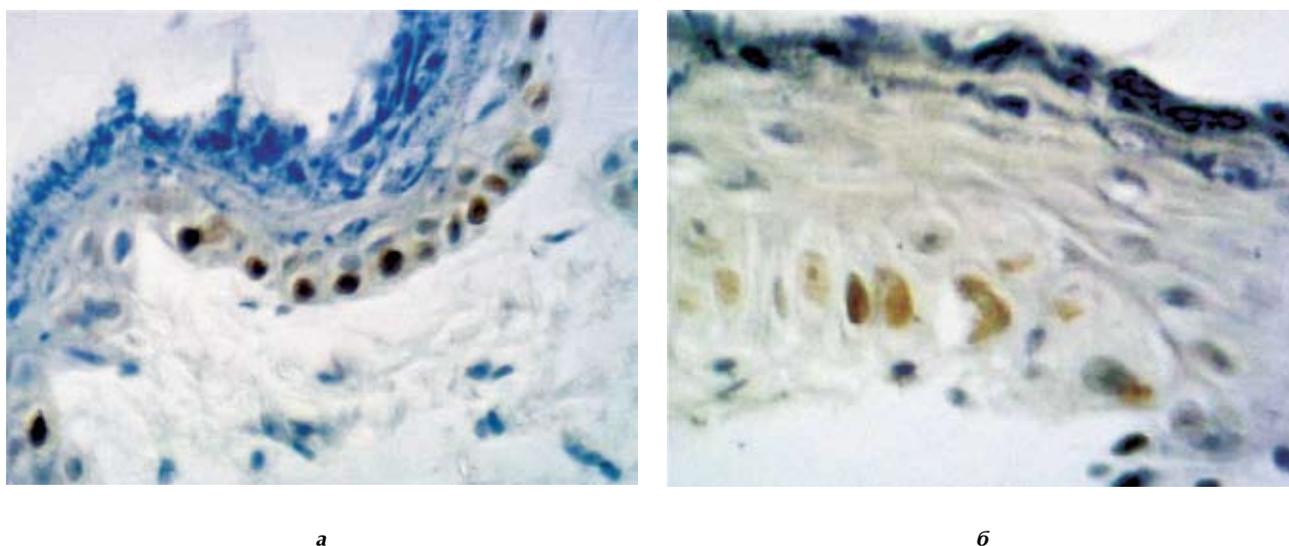


Рис. 2. Экспрессия PCNA в эпидермисе кожи контрольных (а) и подопытных животных через 72 ч. после УФ-облучения в дозе 600 Дж/м² (б). × 600

Таблица 1

Изменение уровня TsPO и PCNA в коже крыс после УФ-облучения

Показатель	Контроль	Доза УФ-излучения					
		200 Дж/м ²		400 Дж/м ²		600 Дж/м ²	
		через 24 ч.	через 72 ч.	через 24 ч.	через 72 ч.	через 24 ч.	через 72 ч.
TsPO, %	77,6	88,1*	86,3*	74,2*	73,3*	62,0*	70,1*
PCNA, %	14,1	19,0*	14,8	9,0*	10,8*	11,3*	4,9*

* Достоверно по отношению к контролю, α = 0,05.

сле УФ-облучения возникает активация рецептора эпидермального фактора роста, который оказывает супрессивное действие на апоптоз кератиноцитов и активирует пролиферацию клеток посредством стимуляции сигнального каскада, включающего внеклеточные сигнализависимые киназы, киназу p38, фосфотидилинозитол-3-киназу [6]. Помимо этого УФ-излучение индуцирует высвобождение кератиноцитами интерлейкина-10, который оказывает иммуносупрессивное действие, ингибируя способность презентации антигена клетками Лангерганса [7]. Показано, что УФ-излучение диапазона В в первую очередь вызывает изменения, опосредованные Т-хелперами 1-го типа: снижает уровень интерлейкина-12, модулирует уровень фактора некроза опухоли-α, интерлейкинов-1, -6 [8]. Напротив, эффект УФ-излучения диапазона А опосредован генерацией активных форм кислорода, в первую очередь синглетного кислорода. Синглетный кислород играет ключевую роль в развитии апоптоза Т-хелперов, индуцированного УФ-излучением диапазона А [9].

Показано, что УФ-излучение с длиной волны 254 нм вызывает полимеризацию TsPO. Авторы полагали, что индуктором образования полимеров выступали активные формы кислорода, тем более что была обнаружена корреляция между их уровнем и степенью образования полимеров [3]. Как отмечалось выше, нами было показано, что УФ-излучение с длиной волны 302 нм также вызывает полимеризацию рецептора в дозах 120—360 Дж/м², в то время как при облучении в дозе 480 Дж/м² происходит деполимеризация рецептора, что также ассоциировано с двухфазным изменением клеточной пролиферации [4]. Таким образом, можно предположить, что в проведенном экспериментальном исследовании двухфазный эффект действия УФ-излучения на экспрессию TsPO также связан с изменением конформации рецептора и может быть обусловлен повышением уровня активных форм кислорода в коже под воздействием УФ-света. В таком случае TsPO может являться мишенью для активных форм кислорода, под воздействием которых изменяется струк-

тура рецептора, его функциональная активность и, как следствие, интенсивность клеточной пролиферации. Активным формам кислорода отводят важную роль в индукции канцерогенеза, в особенности в коже [10, 11]. Помимо этого считается, что повышенные уровни активных форм кислорода в клетках рака молочной железы определяют характер инвазивности и метастазирования опухоли [12]. Активные формы кислорода вызывают мутации дипиримидиновых участков ДНК генов *ras* и *p53*, что является одним из ключевых событий в развитии плоскоклеточного рака кожи [13, 14].

Таким образом, возможно, что УФ-излучение реализует эффекты воздействия на динамику клеточного цикла посредством влияния на конформационную стабильность и функциональную активность TsPO. Вклад TsPO в реализацию эффектов УФ-излучения может быть учтен при формировании патогенетических принципов терапии и профилактики заболеваний, индуцируемых воздействием УФ-излучения.

Литература

1. Veenman L., Papadopoulos V., Gavish M. Channel-like functions of the 18-kDa translocator protein (TSPO): regulation of apoptosis and steroidogenesis as part of the host-defense response. *Current Pharmaceutical Design*. 2007; 13: 2385–2405.
2. Рукша Т.Г., Салмина А.Б., Максимова Т.В. и др. Экспрессия периферического бензодиазепинового рецептора и уровень PCNA при базально-клеточной карциноме. *Росс. журн. кож. и венерич. болезней*. 2007; 2: 4–7.
3. Delavoie F., Li H., Hardwick M. et al. In vivo and in vitro peripheral-type benzodiazepine receptor polymerization: functional significance in drug ligand and cholesterol binding. *Biochemistry* 2003; 42: 4506–4519.
4. Рукша Т.Г. Изменение структуры периферического бензодиазепинового рецептора в клетках меланомы кожи после воздействия ультрафиолетовым излучением. *Росс. онкол. журн.* 2008; 6: 22–24.
5. Рукша Т.Г. Лиганд периферических бензодиазепиновых рецепторов PK11195 модулирует пролиферацию клеток кожи. *Бюллетень СО РАМН*. 2007; 1: 35–39.
6. El-Abaseri T.B., Putta S., Hansen L.A. Ultraviolet irradiation induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia through the activation of the epidermal growth factor receptor. *Carcinogenesis* 2006; 27: 225–231.
7. Beisert S., Ullrich S.E., Hosoi J. et al. Supernatants from UVB radiation-exposed keratinocytes inhibit Langerhans cell presentation of tumor-associated antigens via IL-10 content. *J. of Leukoc. Biol.* 1995; 58: 234–240.
8. Boonstra A., Oudenaren A., Barendregt B. et al. UVB irradiation modulates systemic immune responses by affecting cytokine production of antigen-presenting cells. *International Immunology*. 2000; 12: 1531–1538.
9. Morita A., Werfel T., Stege H. et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation therapy. *J Exper Med* 1997; 186: 1763–1768.
10. Toyokuni S. Novel aspects of oxidative stress-associated carcinogenesis. *Antioxidants & Redox Signaling* 2006; 8: 1373–1377.
11. Trouba K.J., Hamadeh H.K., Amin R.P. et al. Oxidative stress and its role in skin disease. *Antioxidants & Redox Signaling* 2002; 4: 665–673.
12. Brown N.S., Bicknell R. Hypoxia and oxidative stress in breast cancer. Oxidative stress: its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer. *Breast Cancer Research* 2001; 3: 323–327.
13. Shim M., Powers K.L., Ewing S.J. et al. Diminished expression of C/EBP α in skin carcinomas is linked to oncogenic Ras and reexpression of C/EBP α in carcinoma cells inhibits proliferation. *Cancer Research* 2005; 65: 861–867.
14. Nishigori C., Hattori Y., Toyokuni S. Role of reactive oxygen species in skin carcinogenesis. *Antioxidants & Redox Signaling* 2004; 6: 561–570.

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ УЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИКВОРА В РЕАКЦИИ ПАССИВНОЙ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОСИФИЛИСА

Г.Л. КАТУНИН, Н.В. ФРИГО, С.В. РОТАНОВ, Н.В. КИТАЕВА, В.Г. НЕСТЕРЕНКО, А.П. СУСЛОВ

Automated assessment of spinal fluid examination results in passive hemagglutination reaction in neurosyphilis diagnostics

G.L. KATUNIN, N.V. FRIGO, S.V. ROTANOV, N.V. KITAYEVA, V.G. NESTERENKO, A.P. SUSLOV

Об авторах:

Г.Л. Катунин — научный сотрудник отделения сифилидологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Н.В. Фриго — главный научный сотрудник, заведующий отделом лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

С.В. Ротанов — ведущий научный сотрудник отделения лабораторной диагностики сифилиса отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н., доцент

Н.В. Китаева — ведущий научный сотрудник отделения сифилидологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

В.Г. Нестеренко — генеральный директор ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», г. Москва, д.м.н., профессор

А.П. Суслов — заместитель генерального директора ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», г. Москва, д.м.н.

Образцы ликвора, полученные от 50 пациентов с нейросифилисом (основная группа) и 30 пациентов с патологией нервной системы и черепно-мозговыми травмами без указаний в анамнезе на наличие у них сифилитической инфекции (контрольная группа), исследованы в регламентированных серологических тестах для определения антител к *T. pallidum* (РСК, РСК_к, РИФ_ц, ИФА), а также в РПГА с применением модифицированной методики в конечном разведении ликвора 1:4. Для оценки результатов РПГА применяли визуальный учет с определением степени позитивности результата, выраженного в условных единицах — «плюсах», а также автоматизированный учет на аппаратном комплексе «Критерий-2». Сравнительная оценка визуального и инструментального учета результатов исследования ликвора в РПГА позволила установить полное совпадение результатов качественного исследования и 97,5% совпадения результатов, выраженных в условных единицах — «плюсах», что позволяет рекомендовать «Автоматизированный диагностический комплекс анализа изображений РПГА «Критерий-2» к использованию в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений практического здравоохранения при определении трепонемоспецифических антител в ликворе для диагностики нейросифилиса.

Ключевые слова: сифилис, ликвор, реакция пассивной гемагглютинации, автоматизированный учет реакции, диагностический комплекс «Критерий-2».

Spinal fluid samples collected from 50 patients suffering from neurosyphilis (key group) and 30 patients with a nervous system pathology and craniocerebral injuries without any signs of syphilis in the anamnesis (control group) were examined in the course of regulated serological tests to reveal anti-*T. pallidum* antibodies (complement-fixation test with a treponemal antigen, complement-fixation test with a cardiolipin antigen, immunofluorescence test with whole spinal fluid, ELISA) as well as in the course of TPHA with the use of modified methods with the end-point dilution of spinal fluid as 1:4. Visual assessment was used to assess the TPHA results with the determination of the result positivity degree expressed in conditional units — «pluses», along with the automated assessment using the Criterion 2 hardware system.

Comparative results of visual and instrumental assessments of the spinal fluid study results in TPHA revealed full compliance of the qualitative study results and 97.5% correspondence in the results expressed in conditional units («pluses»), which provides sufficient grounds for recommending the Criterion 2 automatic diagnostics complex for TPHA image assessment to be used in clinical and diagnostic laboratories in health care institutions for determining treponemal specific antibodies in spinal fluid for neurosyphilis diagnostics.

Key words: syphilis, spinal fluid, TPHA, automated response assessment, Criterion 2.

Нейросифилис является одним из наиболее неблагоприятных вариантов течения сифилитической инфекции и может развиваться не толь-

ко на поздних, но и на ранних ее стадиях [1—5]. Безусловная клиническая и социальная значимость своевременного выявления нейросифилиса определяет актуальность его специфической диагностики, надежной и доступной для всех кожно-венерологических учреждений Российской Федерации.

Основой иммунодиагностики нейросифилиса в России в настоящее время являются 4 метода лабораторного исследования, утвержденные приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации № 87 от 26.03.01 г. и № 291 от 30.07.01 г.: реакция связывания комплемента (реакция Вассермана) с кардиолипиновым (РСКк) и трепонемным (РСКт) антигенами, иммуноферментный анализ (ИФА), реакция иммунофлюоресценции (РИФ) и реакция иммуноблизации бледных трепонем (РИБТ) [6—9]. Сочетание этих методов с определением белка и форменных элементов в ликворе в совокупности с клиническими данными способствует своевременному установлению диагноза нейросифилиса [7, 8, 10—13]. Однако на практике предлагаемые подходы не снимают ряда актуальных для отечественной сифилидологии организационных проблем специфического тестирования ликвора: реакция Вассермана является морально устаревшим, субъективно оцениваемым тестом, не подлежащим стандартизации; при постановках РИТ требуется живой патогенный возбудитель. В связи с вышеизложенным наиболее реальным кандидатом на самый массовый тест для анализа спинномозговой жидкости на антитела к *Treponema pallidum* является реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) [14—16].

При проведении научных исследований в 2006—2007 гг. в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» была разработана модифицированная методика исследования ликвора в РПГА на основе отечественного набора реагентов «Люис РПГА тест» (производства ООО «НИ-АРМЕДИК ПЛЮС»; регистрационное удостоверение № ФСР 2007/01023 от 25.10.2007 г.), разрешенного к применению в Российской Федерации для определения антител к *T. pallidum* в сыворотке крови человека. В целях увеличения количества определяемого белка в исследуемой пробе в методике предусмотрено получение оптимального конечного разведения ликвора 1:4, что позволило устранить риск получения ложноположительных результатов. Чувствительность и специфичность реакции при этом были аналогичны чувствительности и специфичности таких специфических тестов, как ИФА и РИФ, что позволило рекомендовать данный тест для исследования ликвора при диагностике нейросифилиса [15—16].

В последние годы, с учетом социальной важности результатов лабораторного обследования больных с подозрением на нейросифилис, большое внимание уделяется обеспечению необходимого качества исследований. Однако подавляющее большинство серологических реакций, в том числе и РПГА, разработано и выполняется в ручной модификации с визуальным учетом полученных результатов, что не исключает элемента субъективности в их оценке. В этой связи актуальной и своевременной задачей является разработка и внедрение методов автоматизированного учета, хранения и анализа результатов РПГА при исследовании ликвора для диагностики нейросифилиса. Развитие данного на-

правления способствует объективизации исследований, внедрению в лабораторную практику мероприятий внутрилабораторного и внешнего контроля качества, позволяет сократить время обследования пациентов с подозрением на нейросифилис, а также проводить архивацию полученных данных для осуществления ретроспективного анализа результатов лабораторных исследований.

ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС» совместно с ЗАО «ТО-КАД» ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН» был разработан «Автоматизированный диагностический комплекс анализа изображений РПГА «Критерий-2» (ДАРЛ.941119.002), разрешенный к использованию в учреждениях здравоохранения Российской Федерации (№ ФС 02012005/2712-06 от 25.01.2006 г.). Комплекс «Критерий-2» предназначен для проведения сканирования и автоматизированного анализа изображений, получаемых в 96-луночном иммунологическом планшете для микротитрования с U-образным дном лунок в результате постановки РПГА по выявлению в сыворотке крови человека специфических антител к *T. pallidum*. В ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» были проведены клинические испытания данного комплекса, которые показали высокую клиническую эффективность его использования для автоматизированного учета результатов исследования в РПГА, проведенной с сывороткой крови больных сифилисом и лиц без сифилитической инфекции. С учетом важности объективизации результатов лабораторного исследования при установлении диагноза нейросифилиса представлялось актуальным проведение экспериментальных исследований, устанавливающих эффективность применения автоматизированного комплекса «Критерий-2» для регистрации результатов РПГА при исследовании ликвора.

В связи с вышеизложенным целью исследования явилось изучение возможности применения автоматизированного учета результатов РПГА при исследовании ликвора с целью диагностики нейросифилиса с помощью аппаратного комплекса «Критерий-2».

Материал и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 50 больных нейросифилисом (основная группа) и 30 лиц (без указаний в анамнезе на наличие сифилиса) с патологией нервной системы и черепно-мозговыми травмами, которым по медицинским показаниям проводили люмбальную пункцию (контрольная группа).

Помимо клинического осмотра и обследования дерматовенеролога, невролога и окулиста у больных в сыворотке крови и ликворе определяли антитела к возбудителю сифилиса. Образцы сыворотки крови и ликвора от лиц основной и контрольной групп получали из отделения сифилидологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», венерологического отделения городской клинической больницы № 14

им. В.Г. Короленко, неврологических и реанимационных отделений городских клинических больниц № 15 и № 54 Департамента здравоохранения Москвы, серологических лабораторий кожно-венерологических диспансеров г. Мытищи Московской обл., Саратова и Самары.

Для исследования крови и ликвора на содержание антител к возбудителю сифилиса применяли регламентированные реакции на сифилис — РСК, РИФ, ИФА и ранее разработанную методику РПГА с конечным разведением образца ликвора 1:4. Результаты РПГА оценивали визуально с определением качественного значения теста (положительный или отрицательный) и степени позитивности реакции, выраженной в условных единицах — «плюсах» (от +/- до 4+), а также с использованием автоматизированного учета на аппаратном комплексе «Критерий-2».

«Автоматизированный диагностический комплекс анализа изображений РПГА» (ДАРЛ. 941119.002) выпускается под торговым названием «Критерий-2» (см. рисунок) и состоит из персонального компьютера базовой комплектации, имеющего необходимое специальное и системное программное обеспечение, планшетного сканера «Umax Astro 4700 Foto» со слайд-адаптером, принтера (возможно использование сетевого принтера) и источника бесперебойного питания Back-UPS BK475-RS CS 500VA 230V.

Эксплуатационные характеристики автоматизированного диагностического комплекса ДАРЛ.941119.002 позволяют использовать его в закрытых помещениях медицинских учреждений в стационарных условиях при температуре окружающего воздуха 10—30 °С, относительной влажности воздуха 60—80% (при температуре 25 °С) и нормальном атмосферном давлении 630—800 мм рт. ст. (84—106,7 кПа). Режим работы аппаратного комплекса — длительный непрерывный.



Рис. Внешний вид автоматического диагностического комплекса анализатора изображений РПГА «Критерий-2»

Принцип работы прибора заключается в сканировании и отображении на экране монитора персонального компьютера изображений результатов РПГА, регистрируемых на U-образном дне реакционной лунки иммунологического планшета, и переводе этих результатов в цифровые значения регрессии¹ от 0 до 100. По завершении анализа изображений результат исследования представляется в виде математического значения по шкале регрессии в условных единицах («плюсах») и общего заключения, характеризующего наличие или отсутствие в исследуемом образце антител к антигенам *T. pallidum*. Прибор предусматривает автоматическую классификацию получаемого результата РПГА на 6 возможных вариантов ответа, соответствующую общепринятой оценке степени позитивности реакции: от - до +++. Соотношение значений шкалы регрессии критериям оценки результатов РПГА в условных единицах представлено в табл. 1.

Таблица 1

Соответствие визуальной (в «плюсах») и автоматизированной (значения по шкале регрессии) оценки результатов исследования в РПГА

Результат исследования	Результат оценки РПГА		Заключение о содержании антител к <i>T. pallidum</i> в образце
	Визуальный учет (в «плюсах»)	Автоматизированный учет (в значениях по шкале регрессии)	
Отрицательный	-	0	Антитела отсутствуют
Сомнительный	+/-	0—20	Недостаточно данных для однозначного заключения
Слабоположительный	+	21—40	Антитела в образце обнаружены
Слабоположительный	++	41—60	
Положительный	+++	61—80	
Резко положительный	++++	81—100	

¹ Регрессия — суммарная относительная величина, имеющая цифровое выражение и определяющая степень соответствия регистрируемых с помощью прибора данных общепринятой трактовке результатов, которые получают при визуальной оценке результатов реакции.

При тестировании ликвора в РПГА проводилось сопоставление результатов исследования, полученных при визуальном и автоматизированном (с применением анализатора «Критерий-2») режиме их считывания. При этом определялся процент совпадения результатов считывания при оценке РПГА по качественным параметрам (положительный или отрицательный ответ) и степени позитивности реакции, выраженной в условных единицах — «плюсах».

Результаты и обсуждение

На основании результатов клинико-лабораторного обследования 50 больных нейросифилисом у 32 пациентов был диагностирован асимптомный нейросифилис, у 18 — менингovasкулярный сифилис. В контрольной группе у всех больных отсутствовали указания на перенесенный в прошлом сифилис.

Установлено, что у всех 50 пациентов с нейросифилисом результаты исследования сыворотки крови в РИФ_{abc/200}, ИФА_{IgG+IgM}, РСК_T и РПГА были положительными (100%), а у 30 пациентов группы контроля — отрицательными (100%). При исследовании сыворотки крови в РСК_K положительные результаты были получены у 49 (98%) из 50 больных нейросифилисом и у 1 (3,3%) из 30 пациентов контрольной группы (табл. 2).

При исследовании образцов ликвора больных нейросифилисом положительные результаты РСК_K были зарегистрированы в 45 (90%) случаях, РИФ_ц и РСК_T — в 46 (92%), ИФА — в 47 (94%), РПГА — в 50 (100%). При исследовании образцов ликвора пациентов контрольной группы неспецифические положительные результаты наблюдали в РСК_K в 2 (6,7%) случаях. При исследовании в РИФ_ц, РСК_T, ИФА и РПГА указанных образцов ликвора во всех случаях (100%) были получены отрицательные результаты.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали возможность и целесообразность использования РПГА для определения анти-трепонемных антител при исследовании ликвора с целью диагностики нейросифилиса. Это нашло подтверждение в высокой клинической чувстви-

тельности указанного теста у лиц с нейросифилисом (100%), превышающей таковую ИФА (94%), РИФ_ц (92%) и, в особенности, РСК (90—92%). Данное обстоятельство открывает перспективу внедрения в клиническую лабораторную практику учреждений кожно-венерологического профиля простого теста — реакции пассивной гемагглютинации для исследования ликвора, так как уровень его клинической чувствительности превышает таковой методов (ИФА, РИФ_ц и РСК_T), которые регламентированы приказом МЗ РФ № 87 для исследования спинномозговой жидкости.

Результаты оценки РПГА с применением визуального и автоматизированного учета представлены в табл. 3 и 4. Как видно, использование автоматизированного учета результатов РПГА с образцами ликвора обеспечивало полное совпадение качественных результатов определения трепонемных антител с данными, полученными при визуальной оценке результатов исследования.

При оценке степени позитивности РПГА в условных единицах («плюсах») отмечалось частичное несовпадение — в 2 (2,5%) случаях — результатов исследования при автоматизированном и визуальном учете (см. табл. 4).

Выявленное расхождение считывания результатов РПГА при разном способе учета выражалось в более высокой степени позитивности (на одну ступень +) в 2 случаях при визуальной оценке результатов в сравнении с автоматизированной. Однако ни в одном случае отмеченное несовпадение не оказало влияния на конечный результат исследования образцов ликвора, характеризующий наличие или отсутствие специфических антител к антигенам бледной трепонемы в исследуемом материале. Таким образом, диагностически значимых расхождений результатов РПГА, полученных с помощью «Автоматизированного диагностического комплекса анализа изображений РПГА» (ДАРЛ.941119.002), в сравнении с визуальной оценкой РПГА установлено не было, что свидетельствует о возможности его практического использования при определении антител к *T. pallidum* в ликворе методом РПГА.

Таблица 2

Частота положительных результатов исследования сыворотки крови и ликвора у больных нейросифилисом и лиц контрольной группы (отсутствие нейросифилиса)

Группа	Исследованный биообразец	Частота положительных результатов обследования пациентов в серологических реакциях, %				
		РИФ	ИФА _{GМ}	РСК _T	РСК _K	РПГА
Больные нейросифилисом	Сыворотка крови	100	100	100	98	100
	Ликвор	92	94	92	90	100
Контрольная	Сыворотка крови	0	0	0	3,3	0
	Ликвор	0	0	0	6,7	0

Таблица 3

Процент совпадения результатов качественного исследования образцов ликвора в РПГА в зависимости от способа учета результатов реакции

Группа изучаемых образцов ликвора	Результаты выявления антител к бледной трепонеме		
	Учет визуальный	Учет автоматизированный	Совпадение результатов, %
Образцы ликвора, содержавшие антитела к бледной трепонеме ($n = 50$)	Антитела обнаружены в 50 образцах	Антитела обнаружены в 50 образцах	100
Образцы ликвора, не содержавшие антитела к бледной трепонеме ($n = 30$)	Антитела не обнаружены в 30 образцах	Антитела не обнаружены в 30 образцах	100
Все образцы ликвора ($n = 80$)	80	80	100

Таблица 4

Процент совпадения результатов оценки степени позитивности РПГА с ликвором автоматизированным и визуальными способами учета реакции

Группа изучаемых образцов ликвора	Результаты совпадения автоматизированного и визуального учета РПГА		
	Полное совпадение	Частичное расхождение	Полное расхождение
Образцы ликвора, содержавшие антитела к бледной трепонеме ($n = 50$)	48	2	0
Образцы ликвора, не содержавшие антитела к бледной трепонеме ($n = 30$)	30	0	0
Все образцы ликвора ($n = 80$)	78 (97,5%)	2 (2,5%)	0 (0%)

Для оценки воспроизводимости результатов РПГА, полученных с применением автоматизированного комплекса анализа изображений РПГА «Критерий-2», проведено пятикратное исследование четырех образцов ликвора (трех «положительных» и одного «отрицательного») с определением значенной регрессии. Колебания коэффициентов вариации CV_5 вычисленных значений регрессии составили от 0,97 до 5,65%. При этом ни в одном случае вариационные отклонения значений регрессии изображений РПГА не оказали влияния на конечный результат исследования.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что «Автоматизированный диагностический комплекс анализа изображений РПГА «Критерий-2» обеспечивает адекватный учет результатов РПГА при постановке реакции с ликвором, соответствующий общепринятым критериям ее оценки. Автоматизация учета результатов позволяет избежать субъективности при их трактовке и обеспечивает возможность протоколирования и архивирования, что особенно важно с точки зрения оценки качества проводимых лабораторных исследований.

Полученные данные позволяют рекомендовать «Автоматизированный диагностический комплекс анализа изображений РПГА «Критерий-2» для использования в клиничко-диагностических лаборато-

риях лечебно-профилактических учреждений практического здравоохранения с целью осуществления автоматизированного учета результатов РПГА при определении трепонемоспецифических антител в ликворе для диагностики нейросифилиса.

Литература

1. Прохоренков В.И., Гузей Т.Н., Родиков М.В. и др. Классический случай базального менингоневрита у большой вторичным рецидивным сифилисом. ИППП 2001; 5: 15–17.
2. Чеботарев В.В., Павлик Л.В., Гужвиева О.Д. и др. Актуальные проблемы нейросифилиса. Вестн. дерматол. 2002; 1: 69–71.
3. Марра К. Нейросифилис. ИППП 2004; 4: 7–11.
4. Сурганова В.И., Жулимова Н.Л. Специфическое поражение нервной системы у больных сифилисом и серологической резистентностью после его терапии. 9-й Всероссийский съезд дерматовенерологов: Материалы. М., 2005; 2: 64.
5. Чухловина М.Л., Милявская И.Р. Поражение нервной системы при врожденном сифилисе (клинические наблюдения). Вестн. дерматол. 2005; 4: 52–55.
6. Приказ Минздрава РФ № 87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». Приложение №1 «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис».
7. Приказ Минздрава РФ № 291 от 30.07.2001 г. «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем».
8. Приказ № 327 Минздрава РФ от 25.07.2003 г. «Об утверждении протокола ведения больных «СИФИЛИС».
9. Киселева Г.А. Ликвородиагностика сифилиса методом иммуноферментного анализа с тест-системой ЗАО «Вектор-Бест», предназначенной для выявления иммуноглобулинов класса G. ИППП 2003; 2: 27–31.

10. Дмитриев Г.А., Аковбян В.А., Тихонова Л.И. Комментарий к приказу Минздрава РФ № 87 от 26.03.01 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». Эволюция лабораторной диагностики сифилиса. ИППП 2001; 6: 35—37.
11. Платонов А.В., Меркулова С.А., Патрушева Н.Н. Анализ и особенности ликвородиагностики сифилиса. 9-й Всероссийский съезд дерматовенерологов: Материалы. М., 2005; 2: 49—50.
12. Люгер А.Ф., Шмидт Б.Л., Каулих М. Значение лабораторных данных для диагностики нейросифилиса. ИППП 2000; 5: 4—13.
13. Руководство по лечению заболеваний, передаваемых половым путем. 2002. CDC Центры по контролю и предупреждению заболеваний (США, Атланта): Пер. с англ. М.: Санам, 2003.
14. Ротанов С.В., Фриго Н.В., Милонова Т.И. О применении реакции гемагглютинации при исследовании ликвора. VIII Всероссийская конференция дерматовенерологов «Новые технологии в организации дерматологической помощи населению РФ»: Тезисы научных работ. М., 25—26 ноября 2004: 34.
15. Фриго Н.В., Ротанов С.В., Куляш Г.Ю. и др. Реакция пассивной гемагглютинации с ликвором для диагностики нейросифилиса. Вестн. дерматол. 2007; 2: 28—32.
16. Фриго Н.В., Ротанов С.В., Китаева Н.В. и др. Диагностическая информативность реакции пассивной гемагглютинации с ликвором при нейросифилисе. Вестн. дерматол. 2008; 1: 23—28.

ИТРАЗОЛ®

(Итраконазол)

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВВК

- Максимально широкий спектр действия, активность в отношении резистентных возбудителей (*C. krusei*, *C. glabrata*)
- 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



РЕКОЛАМА

Горячая линия: 8-800-2000-305

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКРОВОЛНОВОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

Н.К. АБУДУЕВ, О.А. БУРЦЕВ

Clinical efficacy of the microwave therapy for infectious and inflammatory diseases of the urogenital system

N.K. ABUDUYEV, O.A. BURTSEV

Об авторах:

Н.К. Абудуев — заведующий консультативно-диагностическим центром ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

О.А. Бурцев — врач-дерматовенеролог ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Проведено комплексное лечение 56 больных хроническим простатитом и везикулитом с применением микроволнового излучения сантиметрового диапазона. Комплексная терапия позволила достигнуть более высоких результатов в основной группе больных по сравнению с группой сравнения (71 человек), получавшей только медикаментозную терапию. В процессе лечения отмечалась нормализация количества лейкоцитов в секрете предстательной железы и скорости венозного кровотока в простатическом сплетении. В группе больных, получавших микроволновую терапию, уменьшение диаметра просвета вен наблюдалось в большем числе случаев, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: хронический простатит, везикулит, микроволновая терапия.

The article describes complex treatment of 56 patients suffering from with chronic prostatitis and vesiculitis with the use of microwave irradiation (of the cm range). This complex therapy made it possible to achieve better results in the main group of patients vs. the comparison group (71 people), who received only drug treatment. Treatment resulted in the normalization of the leukocyte count in the prostate gland discharge and venous circulation rate in the prostatic plexus. A reduction in the diameter of the venous lumen was observed in more cases in the group of patients undergoing a microwave therapy than in the comparison group.

Key words: chronic prostatitis, vesiculitis, microwave therapy.

В настоящее время вопросы терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов (МПО) у мужчин продолжают оставаться одной из актуальных проблем медицины. Самым частым урологическим заболеванием у мужчин моложе 50 лет является простатовезикулит. Хроническим простатитом и везикулитом болеют около 1/3 мужского населения, а симптомы этого заболевания в течение жизни отмечают более половины мужчин. Качество жизни этих пациентов сравнимо с таковым у больных с сердечно-сосудистой патологией. Заболевания уrogenитального тракта у мужчин нередко появляются на фоне имеющих или перенесенных в прошлом заболеваний, вызванных сексуально трансмиссивными инфекциями (в основном хламидийной и микоплазменной этиологии). Особенности течения инфекционно-воспалительного процесса в МПО мужчин (многоочаговость пораже-

ния, малосимптомность, сложность диагностики) определяют трудности терапии [1, 2].

В развитии хронического бактериального простатита и везикулита условно выделяют две стадии. Первая стадия протекает при наличии патогенного возбудителя. На второй, «постинфекционной» стадии инфекционные агенты не являются ведущими в патогенезе заболевания. Поэтому как на второй стадии течения бактериального простатовезикулита, так и при абактериальной форме патогенетические механизмы дальнейшего развития заболевания становятся сходными, и основными звеньями патогенеза являются структурные изменения в предстательной железе вследствие гемодинамических, нейротрофических и иммунных нарушений. В связи с этим успешность лечения определяется адекватностью воздействия на указанные звенья патогенеза. Добиться этого можно путем включения в комплексное лечение хронического простатита как медикаментозной терапии, так и физиотерапевтических процедур [3].

Как показали проведенные исследования, перспективным методом лечения хронических про-

статитов и везикулитов является применение микроволнового воздействия на органы мочеполовой системы, что позволяет повысить эффективность лечения и сократить длительность курса медикаментозной терапии [4].

Суть микроволновой терапии заключается в воздействии на пораженные органы электромагнитными волнами сантиметрового диапазона (СМВ). Проникшая в организм энергия наиболее интенсивно поглощается молекулами воды и тканями, содержащими большое количество жидкости. В результате поглощения энергии СМВ излучения молекулами воды внутри тканей образуется тепло, вследствие чего развивается цепь реакций — от расширения местных кровеносных сосудов и ускорения кровотока в них до включения важнейших адаптивных систем. Проведение данной методики позволяет получить сосудорасширяющий и противовоспалительный эффект, происходит активация клеточного звена иммунной системы. Микроволны в лечебных дозах обладают болеутоляющим, бактериостатическим свойством, улучшают трофику тканей, стимулируют регенерацию, что в свою очередь способствует ускорению выведения продуктов аутолиза клеток из воспалительного очага, уменьшению склеротических изменений в тканях, стимуляции катаболических процессов. Данный метод оказывает также нейроанальгезирующее действие посредством уменьшения периневрального отека в очаге и изменения функциональных свойств нервных проводников. Улучшение кровообращения в зоне воздействия способствует уменьшению отека тканей предстательной железы, декомпрессии выводных протоков и ускорению оттока секрета из долек железы. Кроме того, в результате лечения усиливаются окислительно-восстановительные и обменные процессы в тканях.

Показаниями к применению микроволновой терапии являются хронические воспалительные заболевания предстательной железы и везикул, уретриты, циститы, конгестивный простатит, синдром хронической тазовой боли.

Проведение микроволновой терапии противопоказано больным с наличием имплантированных кардиостимуляторов, металлических эндопротезов в зоне воздействия, злокачественных и доброкачественных новообразований, активного туберкулеза и других активных специфических процессов, острых инфекционных заболеваний, сопровождаемых лихорадкой, острых воспалительных процессов костей и сухожилий, тромбозов.

Материал и методы

Перед началом процедуры пациенту необходимо снять одежду с металлическими застежками. У него не должны находиться металлические и металлодержательные предметы, которые могут попасть в поле

воздействия. Следует иметь в виду, что металлодержательные предметы (ключи, кошельки, перочинные ножи, зажигалки), ювелирные изделия, часы, металлические протезы, нагреваясь в поле излучения, могут вызывать ожоги. Электронные устройства, мобильные телефоны, пейджеры, электронные часы могут создавать помехи и повреждаться при высокой интенсивности поля. Необходимо помнить, что сырая одежда в высокочастотном поле значительно нагревается. Перед процедурой пациента следует уложить на кушетку, дать ему возможность принять расслабленное положение.

В качестве источника излучения использовали аппарат RADARMED 950+ производства компании Enraf Nonius (Нидерланды). Отечественным аналогом является аппарат СМВ-150-1 «Луч-11» производства ОАО ЭМА.

Излучатель устанавливается над зоной воздействия, примерно в 10 см от поверхности тела. Не следует допускать непосредственного контакта излучателя с кожей.

Применяют интенсивность, вызывающую ощущение умеренного тепла (30—50 Вт). Следует помнить, что каждый пациент имеет различную чувствительность к теплу. Продолжительность процедур, проводимых ежедневно или через день, составляет 10—15 мин.; на курс лечения назначают 12—15 процедур.

При проведении процедур возможно развитие ожогов. В этих случаях необходимо сделать перерыв и провести симптоматическое лечение.

Результаты

Под нашим наблюдением находились 127 пациентов в возрасте от 19 до 40 лет с диагнозом «хронический простатовезикулит» с давностью заболевания от 5 мес. до 12 лет. Больные предъявляли жалобы на непостоянные различной степени выраженности болевые ощущения и дискомфорт в нижних отделах живота, области паховых складок, промежности, а также дизурические явления. Пациенты отмечали периодические скудные выделения из уретры, чаще по утрам, нарушение копулятивной функции. Всем больным проводили бактериоскопические, культуральные и молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция) исследования отделяемого из уретры и секрета предстательной железы. По результатам лабораторных исследований у 17 (13%) пациентов выявлена хламидийная инфекция, у 36 (28%) — генитальные микоплазмы, у 31 (24%) — условно-патогенная микрофлора (стафилококки, стрептококки, колибактерии, энтерококки и др.), у 43 (34%) — смешанная микрофлора (хламидийно-микоплазменная; хламидийная, стафилококковая, стрептококковая; микоплазменная, стафилококковая, стрептококковая).

Для оценки воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии использовали

результаты микроскопического исследования секрета предстательной железы и трансректального дуплексного сканирования предстательной железы и семенных пузырьков.

Исследование секрета предстательной железы выявило у всех пациентов высокое содержание лейкоцитов (15 и более в поле зрения) и низкое количество лецитиновых зерен, что свидетельствовало о снижении ее функциональной активности на фоне воспалительного процесса. В результате трансректального дуплексного сканирования у всех больных наряду со структурными изменениями выявлены нарушения скорости венозного кровотока ($19,6 \pm 1,3$ см/с., в норме — $10,0 \pm 0,3$ см/с.) и просвета венозных сосудов ($0,42 \pm 0,02$ см, в норме — $0,19 \pm 0,02$ см).

Все пациенты получали медикаментозную терапию [5]. Лекарственная терапия подбиралась с учетом этиологического фактора и патогенетических аспектов инфекционно-воспалительного процесса. У 56 больных медикаментозное лечение сочеталось с микроволновой терапией.

Обследование, проведенное через 3 мес. после завершения курса терапии, подтвердило купирование воспалительного процесса в предстательной железе и семенных пузырьках в большинстве случаев. В группе пациентов (71 человек), получавших только медикаментозную терапию, лейкоцитоз в секрете предстательной железы сохранялся у 18% пациентов, в группе, которой проводилась комплексная терапия, — у 7% больных.

Скорость венозного кровотока после лечения в группе, получавшей медикаментозную терапию, нормализовалась у 61% пациентов, в группе, кото-

рой дополнительно проводили микроволновую терапию, — у 87% больных (скорость венозного кровотока у них после лечения в среднем равнялась $8,85 \pm 0,78$ см/с.).

Уменьшение диаметра просвета вен (до $0,31 \pm 0,1$ см) зарегистрировано после медикаментозной терапии у 24% больных, в группе получавших микроволновую терапию — у 36% пациентов.

После лечения пациенты отмечали стихание болей, уменьшение дизурических явлений, улучшение копулятивной функции и общего самочувствия. Процедуры микроволновой терапии легко переносились больными, раздражения кожи и неприятных ощущений во время лечения не наблюдалось.

Таким образом, микроволновая терапия с использованием аппарата «Radarmed 950+» влияет на различные звенья патогенеза заболеваний мочеполовых органов мужчин. Включение данного метода в комплексное лечение приводит к сокращению сроков лечения хронического простатита и везикулита, улучшению копулятивной функции и повышению эффективности медикаментозной терапии.

Литература

1. Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит. Российский съезд урологов, Материалы X: 2002; 209—222.
2. Щеплев П.А., Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Бойко Н.И., Кузнецкий Ю.Я. Простатит. М 2004.
3. Nickel J.C. The Prostatitis Manual: A Practical Guide to Management of Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. Bladon Medical Publishing, 2002.
4. Боголюбов В.М., Карпунин И.В. и др. Лечение больных хроническим простатитом, осложненным бесплодием, воздействием микроволн. Вопр. курортол. 1987; № 8.
5. Клинические рекомендации. Урология. под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР Медиа, 2007; 368 с.

К ВЫХОДУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ, 2008» (ЧАСТЬ 1 — СИФИЛИС)

В.В. ЧЕБОТАРЕВ, М.А. ЗЕМЦОВ, Н.В. ЧЕБОТАРЕВА

About the issue of clinical recommendations of the Russian Association of Dermatologists and Venereologists Dermatology 2008 (Part 1 — Syphilis)

V.V. CHEBOTAREV, M.A. ZEMTSOV, N.V. CHEBOTAREVA

Об авторах:

В.В. Чеботарев — заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» (СтГМА), г. Ставрополь, д.м.н., профессор

М.А. Земцов — главный врач ГУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», г. Ставрополь, к.м.н.

Н.В. Чеботарева — профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии СтГМА, г. Ставрополь, д.м.н.

Статья написана в порядке дискуссии. Рассмотрены клинические рекомендации по сифилису, которые являются предшественником издания «Протокола ведения больных «Сифилис». Дана положительная оценка изложенным позициям, высказаны предложения по внесению некоторых изменений и уточнений, базирующихся на собственных исследованиях авторов.

Ключевые слова: сифилис, клинические рекомендации, протокол.

The article is written in the form of a discussion. It examines the clinical recommendations regarding syphilis being the forerunner of the publication entitled Guidelines for Patient Management. Syphilis. The described provisions are assessed in a positive way, and the authors suggest introducing certain changes and amendments based on the authors' own studies.

Key words: syphilis, clinical recommendations, guidelines.

На прошедшем в Казани в октябре 2009 г. III Российском конгрессе дерматовенерологов в выступлении академика А.А. Кубановой на пленарном заседании было подчеркнуто, что одним из «приоритетных направлений развития специализированной медицинской помощи населению РФ является стандартизация медицинской деятельности» [1]. В реализации этого направления планируется подготовить в том числе 6 стандартов по инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП): сифилису, гонококковой, хламидийной, трихомонадной, герпетической и папилломавирусной инфекции.

Регионы РФ получили клинические рекомендации «Дерматовенерология, 2008», подготовленные Российским обществом дерматовенерологов (РОДВ) и Государственным научным центром дерматовенерологии (ГНЦД), в которых имеется раздел по ИППП [2].

Следует понимать, что данные клинические рекомендации являются прообразом стандартов, которые предполагается озвучить на очередном все-

российском совещании (2010 г.) и в дальнейшем утвердить. Нам представляется целесообразным предварительно обсудить клинические рекомендации на страницах журнала.

Во-первых, на секционных заседаниях, ограниченных временными рамками, и при отсутствии стенограммы выступлений некоторые принципиальные моменты могут остаться за рамками дискуссии. Во-вторых, хотелось бы услышать мнение не только отдельных ученых, главных врачей и внештатных дерматовенерологов, но и практических врачей. Это можно сделать на заседаниях региональных отделений РОДВ и вынести обобщенное мнение на страницы журнала. Нами клинические рекомендации «Дерматовенерология, 2008» были обсуждены на заседании регионального отделения Ставропольского края. Свое мнение мы публикуем в журнале в порядке дискуссии.

В целом следует положительно оценить клинические рекомендации по ИППП, составленные в обновленной структуре, помогающие практическому врачу быстро в них ориентироваться.

В данной публикации мы хотим обсудить раздел, касающийся сифилиса — наиболее актуального за-

болевания. Сегодня дерматовенеролог ежедневно решает проблемы последствий прошедшей в 90-х годах XX столетия эпидемии сифилиса. На фоне угасания эпидемии увеличилось число больных скрытым ранним сифилисом (удельный вес данной формы инфекции в РФ в 2008 г. составил 49,8% от всех форм), нейросифилисом, лиц с серорезистентностью. Имеют место серологические и клинические рецидивы. Все это нацеливает на создание полноценных стандартов, лишенных бывшего увлечения лечением всех манифестных форм сифилиса бензатин-бензилпенициллином, в том числе дюрантными препаратами пенициллина. Издание нового стандарта важно еще и потому, что в существующем приказе МЗ РФ от 25 июля 2003 г. № 327 «Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис» [3] не рассматривается вопрос о серорезистентности, специфической терапии поздних форм инфекции, нейросифилиса. Эти недостатки в методических рекомендациях 2008 г. ликвидированы [2]. Что же, с нашей позиции, следовало бы уточнить, изменить или добавить?

На стр. 293 (верхний абзац) написано, что инкубационный период «...может быть от 10 до 190 дней». Однако в будущем «Стандарте» должна быть отражена смысловая нагрузка максимального периода, ибо от этого зависят сроки проведения превентивного лечения.

В 70-е годы прошлого века, согласно существующей инструкции по лечению больных сифилисом, превентивное лечение назначали всем контактным лицам в срок до 6 мес. В дальнейшем оно было ограничено максимальным сроком инкубации в 4 мес., затем в 3 мес., а сейчас в 2 мес. Именно этот срок фигурирует на стр. 318 клинических рекомендаций «Ведение контактных лиц», находящихся в половом или тесном бытовом контакте с больным заразной формой сифилиса [2]. Следовательно, на стр. 293 следует указать, что «средний срок инкубации составляет 3—4 нед., максимальный — от 10 дней до 2 мес.».

Что касается превентивного лечения реципиентов, которым перелита кровь больных сифилисом, если с момента трансфузии прошло не более 3 мес., то этот вопрос требует обсуждения. Нам кажется, что данный срок включают по сложившейся традиции, ибо доказательной базы по этому интервалу за последние десятилетия в научной литературе представлено не было. Если таковая имеется, хотелось бы, чтобы ее обосновали в дискуссии.

В разделе «Медикаментозное лечение» (стр. 306) даны комментарии к использованию различных препаратов в превентивном и других видах специфической терапии, что является важным.

Целесообразным считаем убрать из схем лечения больных сифилисом бициллин-3. Как показали наши фармакокинетические исследования, через 72 ч., т. е. перед очередной инъекцией препарата,

его средняя концентрация в сыворотке крови превышала минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для *Tr. pallidum* в 3,9 раза, а индивидуальные концентрации — у 8 из 10 больных превышали МПК для *Tr. pallidum* всего в 2,2—3,3 раза [4], что и в первом и во втором случае недостаточно.

Что касается бициллина-5, то его средняя концентрация в сыворотке крови превышает МПК для *Tr. pallidum* в 10,6 раза, а самая низкая индивидуальная — в 8,9 раза, что позволяет проводить лечение этим препаратом больных сифилисом со сроком давности до 6 мес. [4].

В разделе «Показания для проведения дополнительного лечения» (стр. 317) указаны два срока установления серорезистентности: 1) через год после полноценного лечения ранних форм сифилиса, если не произошло 4-кратного снижения титра РМП (RPR), и 2) через 2 года, если нет тенденции к дальнейшему снижению титров (степени позитивности теста). Следовало бы вернуться к формулировке, данной в «Протоколе» [3], т. е. внести после слов «через год...» следующее: «через 1,5 года, если отсутствует тенденция к снижению степени позитивности теста» и «через 2 года, если была тенденция к снижению титров (степени позитивности теста) к 1,5 годам, но отсутствует полная негативация РМП (RPR)».

В таких ситуациях серорезистентность можно устанавливать через 1 год, 1,5 или 2 года. Известно, что чем раньше начато дополнительное лечение, тем оно эффективнее.

В американском руководстве по лечению больных ИППП в отношении 4-кратного снижения титра ориентируются не через 1 год, а через 6 мес. при лечении больных первичным или вторичным сифилисом [5]. С этим логично согласиться, так как первый этап снижения титра имеет прогностическое значение. В Европейских стандартах [6] также указано, что 4-кратное снижение титра реактивов в кардиолипиновых тестах должно произойти к 6 мес.

При лечении другими антибиотиками пенициллинового ряда у больных скрытым ранним сифилисом негативация идет медленнее, и сроки, указанные выше (1 год, 1,5, 2 года), для установления серорезистентности оптимальны.

Мы предлагаем учитывать 4-кратное снижение титра к 6 мес. у этой категории лиц, если специфическое лечение было проведено бензилпенициллина натриевой солью, которая является стандартом терапии больных сифилисом.

Следует ориентироваться на 4-кратное снижение титра РМП к 6 мес. и при лечении врожденного сифилиса: если снижение не произошло, то серорезистентность устанавливается в этот срок. Об этом было сказано в «Протоколе» [3].

Весьма важно, что дополнительное лечение в обсуждаемых клинических рекомендациях предложено

но проводить дифференцированно: при выявлении указанных состояний до 2 лет — 1 курс по схеме лечения раннего скрытого сифилиса; после 2 лет — 2 курса по схеме лечения позднего скрытого сифилиса. Проведенные ранее нами исследования это обосновали [7]. Из показаний к дополнительному лечению, фигурирующих в методических рекомендациях, мы бы убрали клинический/серологический рецидив, а выделили этот пункт в отдельный абзац: «При возникновении клинического или серологического рецидива дополнительное специфическое лечение проводится по схеме лечения скрытого позднего сифилиса (независимо от срока возникновения рецидива)». Объясняется наша позиция тем, что нельзя поставить знака равенства между серорезистентностью и клиническим/серологическим рецидивом. В первом случае может быть истинная, относительная серосерорезистентность и псевдосерорезистентность [8]. Имеют значение сопутствующие заболевания, возраст и другие факторы.

В случае клинического или серологического рецидива *Tr. pallidum* присутствует в метаболически активном состоянии и дополнительное лечение должно проводиться в большем объеме (2 курса), чем предыдущее.

И последнее. На стр. 317 (6-й абзац снизу) сказано: «В случае выявления специфической патологии нервной системы и внутренних органов дополнительное лечение проводится по методикам лечения нейро- и висцерального сифилиса». Нужно изменить формулировку. Начало фразы сохраняется до слова «дополнительное», затем следует «...устанавливается диагноз нейро- и висцерального сифилиса и проводится специфическое лечение по методикам терапии этих форм».

Вопрос этот принципиальный, так как при дополнительном лечении не заполняется учетная форма № 089/у-кв, а в данном случае она обязательна по шифру (МКБ-10).

Весьма отрадно, что в клинических рекомендациях четко определены забытые в последние годы показания к проведению спинномозговой пункции: лицам с клинической неврологической патологией (в сочетании с положительными результатами серологических реакций с сывороткой крови), больным со скрытым сифилисом, поздними формами инфекции, поздними проявлениями вторичного сифилиса (лейкодерма, алопеция), детям с подозрением на врожденный сифилис.

Исследование спинномозговой жидкости в указанных случаях позволит активно выявить нейросифилис, полноценно провести лечение больных и предупредить их инвалидизацию.

Таково мнение дерматовенерологов Ставропольского регионального отделения РОДВ по вышедшим клиническим рекомендациям [1] и предложения по включению некоторых уточнений в будущий «Стандарт ведения больных «Сифилис».

Литература

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Лесная И.Н., Мартынов А.А. Нормативно-правовое регулирование государственной политики в сфере здравоохранения в вопросах организации оказания специализированной дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации / III Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Тезисы научных работ. Казань, 27–30 октября 2009 г. С. 4–10.
2. Дерматовенерология, 2008 [под ред. А.А. Кубановой]. М.: ДЭКС-Пресс, 2008. 368 с. (Клинические рекомендации/ Российское общество дерматовенерологов).
3. Приказ МЗ РФ от 25 июля 2003 г. № 327 «Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис». М., 2003. 160 с.
4. Чеботарева Н.В. Фармакоэпидемиологическое и фармакокинетическое обоснование алгоритма лечения больных ранними формами сифилиса и диспансеризации / Методические рекомендации. Ставрополь: Издательство СтГМА, 2007. 17 с.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMW.
6. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Мед. лит., 2004. 272 с.
7. Чеботарева Н.В. Современная антибиотикотерапия сифилиса пенициллинами на основании фармакокинетических исследований: Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2007. 35 с.
8. Миллих М.В. Эволюция сифилиса. 2-е издание. М.: Медицина, 1987. 160 с.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ПРЕПАРАТА ПИРИТИОНА ЦИНКА ЦИНОКАП® В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СЕБОРЕЙНЫМ ДЕРМАТИТОМ

М.Н. ШЕКЛАКОВА

Assessment of the efficacy of a new zinc pyrithione drug, Cinocap®, for treatment of patients with seborrheic dermatitis

M.N. SHEKLAKOVA

Об авторе:

М.Н. Шеклакова — врач дерматовенеролог консультативно-диагностического отделения ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

Изучали эффективность и безопасность препарата пиритиона цинка Цинокap® аэрозоль, его терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату Скин-кап® аэрозоль у пациентов с себорейным дерматитом. Проведено проспективное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование. Обследованы 40 больных в возрасте от 18 до 65 лет, рандомизированных в две статистически сопоставимые группы. Пациенты 1-й получали в течение 14 дней монотерапию препаратом Цинокap® аэрозоль, 2-й группы — препаратом Скин-кап® аэрозоль.

Установлено, что Цинокap® является эффективным лекарственным средством лечения себорейного дерматита и сопоставим по терапевтическому действию и безопасности с оригинальным препаратом Скин-кап®.

Ключевые слова: себорейный дерматит, пиритион цинка, Цинокap®, Скин-кап®, эффективность, безопасность, терапевтическая эквивалентность.

The goal of this study was to assess the efficacy and safety of a zinc pyrithione drug, Cinocap® aerosol, and assess its therapeutic equivalence to the original drug, Skin-Cap® aerosol, in patients with seborrheic dermatitis.

Study design: prospective, open-label, randomized comparative clinical study.

Patients (40) aged 18—65 were randomized into two statistically comparable groups. Patients from the first group received a monotherapy with Cinocap® aerosol for 14 days while patients from the second group were treated with Skin-Cap® aerosol.

Based on the data obtained in the course of the study, it was proved that Cinocap® is an efficient drug for treatment of seborrheic dermatitis and is comparable to the original drug, Skin-Cap®, by its therapeutic effect and safety.

Key words: seborrheic dermatitis, zinc pyrithione, Cinocap®, efficacy, safety, therapeutic equivalence, Skin-Cap®.

Себорейный дерматит — хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся эритематосквамозными высыпаниями, локализующимися преимущественно на коже волосистой части головы, а также в других зонах с большой плотностью сальных желез — на коже лица, груди, верхней части спины [1, 2].

Себорейный дерматит является довольно распространенным заболеванием, по данным разных авторов, заболеваемость составляет от 2 до 16%. Дебют заболевания чаще приходится на пубертатный период, в то же время регистрируются случаи у новорожденных детей как реакция на стимуляцию материнскими гормонами. Самым легким проявлением себорейного дерматита является педириаз (перхоть).

Патогенез развития себорейного дерматита до конца не выяснен. Ведущими факторами, по-

видимому, являются изменения качественного состава кожного сала и функциональной активности сальных желез (себорея), которые возникают под влиянием нейрогенных факторов, гормональных нарушений, конституциональной предрасположенности, изменения состояния иммунной системы. Провоцирующими факторами рецидивов себорейного дерматита являются стрессы, обострения хронических заболеваний, перенесенные инфекции, несоблюдение личной гигиены, длительная иммобилизация и пр. В результате происходит активация на коже дрожжеподобных липофильных грибов рода *Mallassezia*, являющихся постоянным компонентом микрофлоры здоровой кожи головы более чем у 90% популяции. Липофильность дрожжеподобных грибов рода *Malassezia* определяется отсутствием способности синтезировать «длинноцепочечные» жирные кислоты, поэтому рост гриба в среде без добавления липидов невозможен. При хронических заболеваниях, сопровождающихся нарушениями метаболических процессов (сахарный диабет, гипотиреоз, болезни легких, желудочно-кишечного

тракта и пр.) происходит сдвиг pH кожи в щелочную сторону, изменяется состав кожного сала, повышается его липофильность, что и способствует колонизации кожи грибами рода *Mallassezia* [3]. На колонизацию кожи этими грибами влияют не только процессы десквамации эпидермиса, состав кожного сала и степень его выделения сальными железами, но и присутствующая на коже бактериальная флора, чаще стафилококки и пропионовые бактерии.

Помимо избыточного выделения сала из сальных желез у больных себорейным дерматитом отмечается изменение химического состава кожного сала: снижение концентрации сквалена, свободных жирных кислот, увеличение содержания холестерина и триглицеридов [4, 5].

У больных себорейным дерматитом в биоптатах кожи, взятых из очагов поражения, определяются CD4+, CD8+ лимфоциты и CD 68+ макрофаги, что свидетельствует о развитии воспаления по механизму гиперчувствительности замедленного типа [6, 7]. Возможно, такая реакция развивается на антигенный раздражитель, в роли которого в настоящее время в большей степени рассматривают именно дрожжеподобные липофильные грибы рода *Malassezia*.

Таким образом, себорейный дерматит развивается при активации представителей нормальной микрофлоры — дрожжеподобных грибов рода *Malassezia*, которая происходит в результате изменения химического состава кожного сала и функционального состояния сальных желез. В свою очередь эти функциональные и качественные изменения происходят под влиянием провоцирующих факторов и сопровождаются развитием кожного воспаления, о чем свидетельствует инфильтрация пораженных участков кожи воспалительными клетками. Поэтому поиск лекарственных средств, способных контролировать процессы местного воспаления, колонизацию кожи грибами рода *Malassezia* и влияющих на процессы десквамации эпидермиса, остается актуальной задачей.

Отечественной компанией ОАО «Фармстандарт» был разработан препарат Цинокап® (действующее вещество — пиритион цинка).

К настоящему времени накоплен большой опыт применения препаратов, содержащих пиритион цинка, для лечения ряда дерматозов, связанных с нарушением процессов кератинизации и десквамации эпидермиса [8—11].

Фармакологические эффекты пиритиона цинка весьма многообразны. В основе противомикробного и противогрибкового действия лежит его способность взаимодействовать с фосфолипидами мембраны микробной клетки, что приводит к нарушению ее целостности и в конечном итоге — к гибели микроорганизма [12, 13]. Кроме того, пиритион цинка нарушает процессы трансмембранного переноса и за счет хелатирующей способности может связы-

вать ионы металлов внутри микробной клетки, что также делает невозможным ее дальнейшее функционирование. Как предполагают, данные механизмы действия обеспечивают клиническую эффективность пиритиона цинка при себорейном дерматите.

Другой не менее значимой особенностью пиритиона цинка является его противовоспалительная активность и участие в процессах регуляции апоптоза (проапоптогенное действие) [11]. Благодаря активации апоптоза клеток воспалительного инфильтрата достигается значительное сокращение количества клеток-эффекторов воспаления, что приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений. В клиническом аспекте очень важной является способность пиритиона цинка угнетать синтез провоспалительных цитокинов и блокировать выход из тучных клеток гистамина, провоцирующего зуд кожи (рис. 1).

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения препарата Цинокап® аэрозоль в сравнении с препаратом Скин-кап® аэрозоль у пациентов с себорейным дерматитом.

Задачи исследования:

- оценить влияние терапии препаратами Цинокап® аэрозоль и Скин-кап® аэрозоль на степень тяжести течения себорейного дерматита с использованием дерматологического индекса шкалы симптомов DCSS (Dermatology Clinical Sign Score);
- оценить влияние терапии препаратами Цинокап® аэрозоль и Скин-кап® аэрозоль на качество жизни больных себорейным дерматитом с использованием опросника Индекса качества жизни дерматологических больных DLQI (Dermatology Life Quality Index);
- провести сравнительный анализ полученных результатов терапии;
- оценить терапевтическую эквивалентность препаратов Цинокап® аэрозоль и Скин-кап® аэрозоль;
- оценить безопасность терапии препаратом Цинокап® аэрозоль.

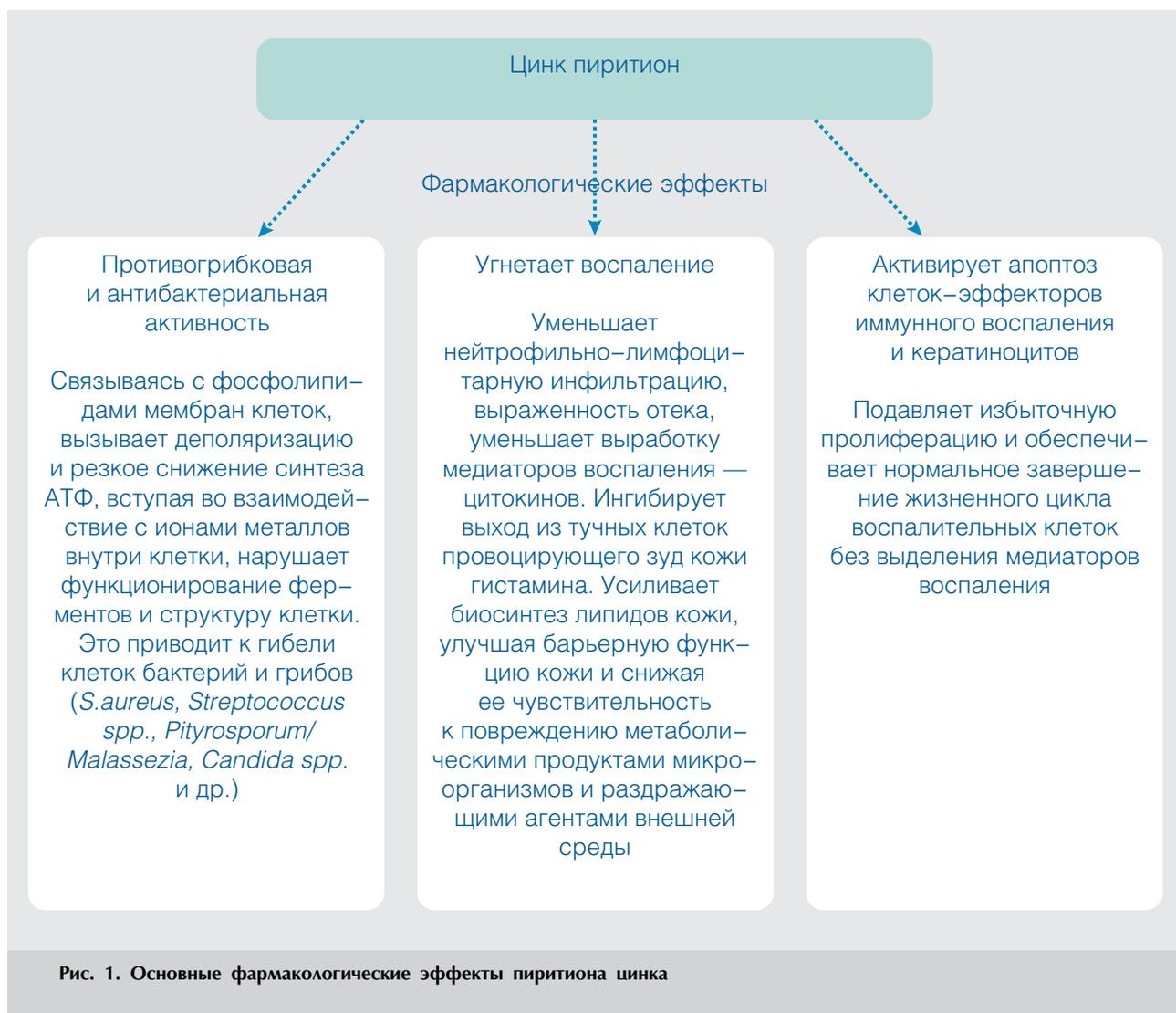
Исследование было проведено в 2008 г. на базе ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий».

Материал и методы

Проведено проспективное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

- желание участвовать в исследовании, подписанное информированное согласие;
- пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет;
- пациенты с диагнозом себорейного дерматита;
- продолжительность заболевания более 1 года;
- типичная клиническая картина;



- наличие более трех обострений дерматоза за год;
 - отсутствие стойких клинических ремиссий после ранее проводимого лечения.
- Критерии исключения:
- наличие в анамнезе аллергических реакций и индивидуальной непереносимости компонентов, входящих в состав исследуемого препарата и препарата сравнения;
 - больные, нуждающиеся в проведении системной кортикостероидной и антибактериальной терапии или прошедшие ее за последний месяц до начала исследования;
 - пациенты, использующие системные биологические препараты (цитокины/антицитокины), метотрексат, циклоспорин А, неогтиазон менее чем за 4 нед. до включения в исследование;
 - использование наружных лекарственных средств, содержащих глюкокортикостероиды, за неделю до включения в исследование;
 - больные с тяжелыми формами заболевания;
 - наличие в анамнезе тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли ограничить участие пациента в исследовании;
 - беременность, период лактации.
- Пациенты (40 человек) были рандомизированы в две статистически сопоставимые группы, по 20 пациентов в каждой. Исследуемые группы не различались по возрасту, полу больных, диагнозу, клинической форме и длительности заболевания, результатам лабораторных показателей и физикального обследования.
- Пациенты, принимавшие участие в исследовании, имели различную локализацию процесса с поражением кожи головы, верхних и нижних конечностей, туловища. Возраст больных варьировал от 18 до 62 лет. У 36 больных процесс носил распространенный характер с типичной для себорейного дерматита локализацией на лице в области носогубных складок и бровей, на груди, спине, также на верхних

и нижних конечностях. У 4 пациентов отмечалось только поражение кожи волосистой части головы. Лиц мужского пола было 11, женского — 29. Давность заболевания варьировала от 1 года до 20 лет. Распределение больных по возрасту, полу и длительности заболевания в обеих группах представлено в табл. 1.

Пациенты 1-й группы получали терапию препаратом Цинокап® аэрозоль, 2-й группы — препаратом Скин-кап® аэрозоль. Препараты наносили тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 14 дней. На протяжении всего периода наблюдения не использовались средства патогенетической и симптоматической терапии, кроме исследуемых препаратов пиритиона цинка.

Эффективность терапии оценивали с помощью дерматологического индекса шкалы симптомов — индекса DCSS и опросника Индекса качества жизни дерматологических больных — индекса DLQI (Dermatology Life Quality Index). Расчетный показатель индекса DCSS определяли путем оценки 9 клинических симптомов заболевания (эритема, отечность, экссудация, лихенификация, наличие папул, сухость, шелушение кожи, наличие трещин и выраженность зуда) по 4-балльной шкале (от 0 до 3 баллов). Сумму всех баллов принимали за расчетный итоговый показатель индекса DCSS на момент определения. Оценка исследуемых показателей проводилась на момент включения пациента в исследование (исходный объективный статус пациента), а также на 7 и 14-й дни терапии и через 7 дней после окончания лечения.

Также с целью оценки эффективности терапии препаратами Цинокап® и Скин-кап® определялись количество пациентов (в процентах) с отрицательной динамикой индекса DCSS и скорость наступления излечения. Пациенты, у которых в ходе терапии показатель DCSS снизился на 100, 85, 75 и 50%

по сравнению с исходными значениями, считались соответственно 100, 85, 75 и 50% респондентами.

Оценка безопасности исследуемого препарата и препарата сравнения включала регистрацию нежелательных явлений, клинический лабораторный мониторинг, регистрацию основных витальных показателей (уровень систолического и диастолического артериального давления, пульс, частота дыхательных движений, температура тела).

Для статистического анализа использовали пакет статистических программ SPSS 6.0.

Результаты исследования

Исследование завершили 38 (95%) человек. У одного пациента из 2-й группы, применявшего Скин-кап®, была преждевременно прекращена терапия вследствие несвоевременной явки пациента на визит и нарушения сроков, регламентированных протоколом. У 1 из 20 пациентов, применявших Цинокап®, развился контактный дерматит, препарат был отменен, дальнейшее лечение исследуемым препаратом не проводилось.

По полученным данным (табл. 2) можно сделать выводы о равноценном, статистически достоверном, многократном уменьшении суммарного показателя индекса DCSS, отражающего тяжесть течения себорейного дерматита.

По завершении 1-й недели терапии снижения индекса DCSS на 100%, т. е. полного клинического выздоровления, в обеих группах не отмечено. После 2 нед. терапии у 10,53% больных, применявших Цинокап®, и у 15,79% больных, применявших Скин-кап®, отмечено полное клиническое выздоровление. Через неделю после завершения терапии полный регресс симптомов отмечен у 36,84 и 21,05% больных соответственно (рис. 2).

Таблица 1

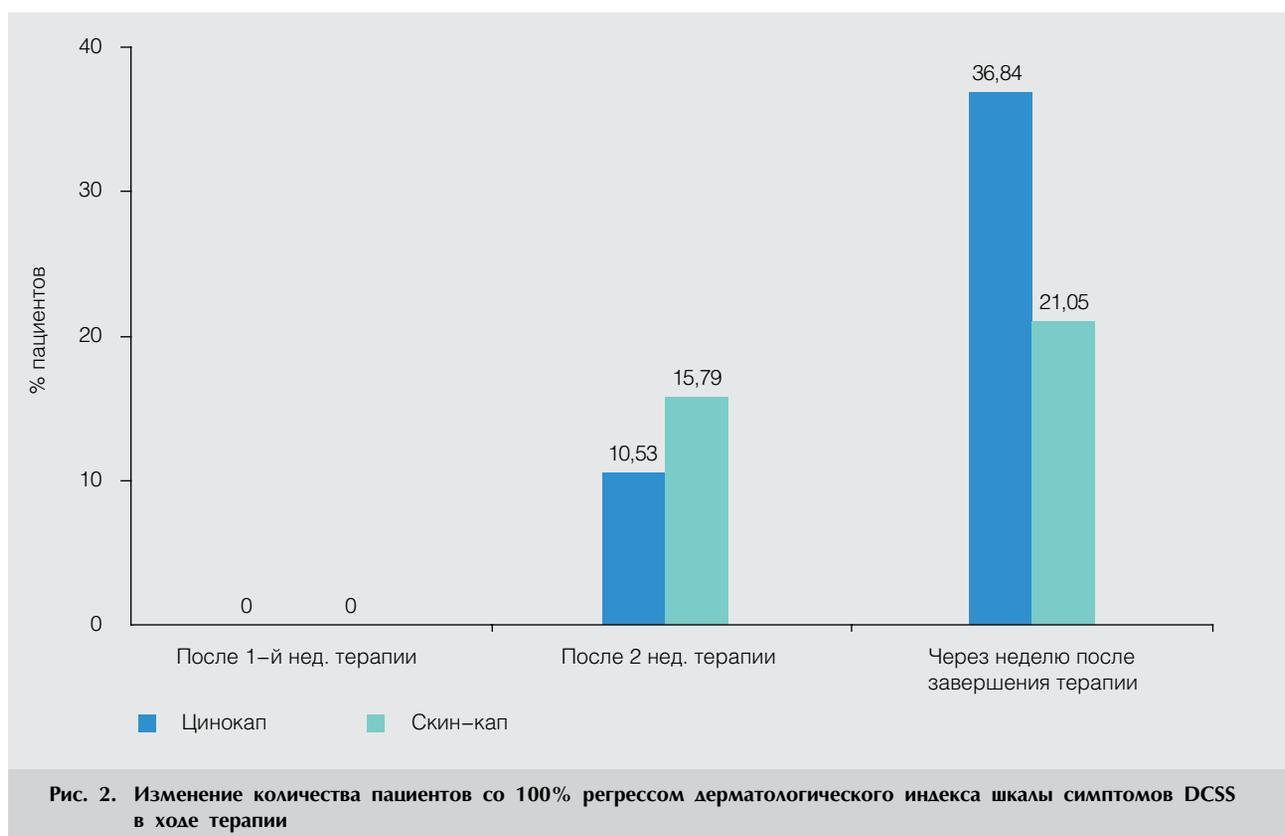
Распределение больных по полу, возрасту и длительности заболевания

Показатель	Препарат	
	Цинокап®	Скин-кап®
Возраст, годы:		
min-max	18,9—59,0	19,0—62,6
среднее	32,3	34,7
Пол, абс.:		
муж.	5	6
жен.	15	14
Длительность заболевания, годы:		
min-max	1,5—20,0	1,0—10,0
среднее	5,7	3,9
Продолжительность текущего обострения заболевания, дни:		
min-max	30—180	30—120
среднее	55,3	53,5

Таблица 2

Изменение суммы баллов по дерматологическому индексу шкалы симптомов (DCSS) в ходе терапии

Срок исследования	Цинокап®	Скин-кап®	P
До начала терапии	14,89 ± 7,15	15,68 ± 9,90	0,78
После 1-й нед. терапии	8,05 ± 5,12	7,21 ± 5,20	0,62
После 2 нед. терапии	4,53 ± 4,36	3,05 ± 2,68	0,22
Через 1 нед. после окончания терапии	2,42 ± 3,78	2,32 ± 2,79	0,92



Снижение индекса DCSS на 85% после 1-й нед. терапии наблюдалось только у 1 пациента, применявшего Скин-кап®. После 2 нед. терапии снижение индекса DCSS на 85% отмечалось у 15,79% пациентов из группы, применявшей Цинокап®, и у 36,84% пациентов из группы, применявшей Скин-кап®; через неделю после завершения терапии — у 57,89 и 63,16% пациентов соответственно.

Снижение индекса DCSS на 75% после 1-й нед. терапии отмечено только у 1 пациента, применявшего Скин-кап®, после 2 нед. терапии — у 52,63% пациентов из группы, применявшей Цинокап®, и у 68,42% пациентов из группы, применявшей Скин-кап®. Через неделю после завершения терапии у 78,95% пациентов из группы терапии Цинокапом и 78,95% пациентов группы сравнения индекс DCSS снизился на 75%.

Снижение индекса DCSS на 50% после 1-й нед. терапии отмечено у 36,84% пациентов, получавших Цинокап®, и у 63,16% пациентов, проводивших терапию Скин-капом. После 2 нед. терапии снижение индекса DCSS отмечено соответственно у 84,21 и 94,74% пациентов; через неделю после окончания лечения — у 94,74 и 100%.

Значительный регресс зуда — одного из параметров индекса DCSS, оцениваемого в процессе всего исследования, наглядно продемонстрировал эффективность применяемых препаратов (рис. 3).

Таким образом, отмечался выраженный клинический эффект от проводимой терапии через 2 нед. от начала лечения и в дальнейшие сроки наблюдения за пациентами.

В обеих группах зарегистрирована равная степень ответа на терапию. Отсутствие статистически

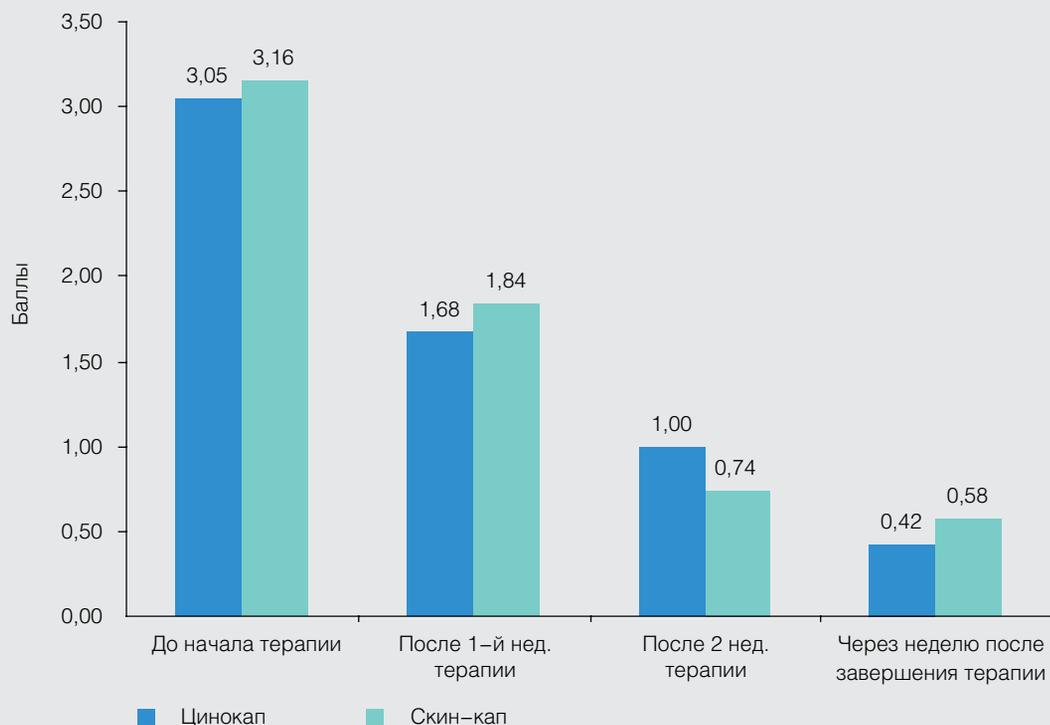


Рис. 3. Изменение интенсивности зуда в процессе терапии по данным оценки пациентами

значимых различий при сравнительной оценке всех результатов терапии в группах пациентов, получавших терапию препаратом Цинокап® аэрозоль или Скин-кап® аэрозоль, свидетельствуют о терапевтической эквивалентности данных лекарственных средств.

В ходе исследований в обеих группах также выявлено достоверное улучшение Индекса качества жизни дерматологических больных — индекса DLQI. Между группами не отмечено статистически значимых различий по сумме баллов (табл. 3).

В процессе исследования в обеих группах не зарегистрировано статистически значимых

изменений основных витальных показателей и результатов биохимических и гематологических анализов.

Серьезных нежелательных явлений в обеих группах также не отмечено. У одного пациента из группы, получавшей терапию препаратом Цинокап®, была зарегистрирована побочная реакция, расцененная как контактный дерматит, клинически проявлявшийся эритемой, усилением зуда в очаге поражения. По-видимому, в данном случае имела место индивидуальная непереносимость одного из компонентов препарата. Препарат был отменен, повторно не назначался.

Таблица 3

Динамика индекса качества жизни дерматологических больных (DLQI) на фоне терапии больных себорейным дерматитом препаратами Цинокап® и Скин-кап®

Срок исследования	Цинокап®	Скин-кап®	<i>P</i>
До начала терапии	11,58 ± 8,26	9,42 ± 4,85	0,33
После 1-й нед. терапии	7,00 ± 5,55	6,26 ± 5,31	0,68
После 2 нед. терапии	3,11 ± 4,08	2,37 ± 3,24	0,54
Через неделю после окончания терапии	1,95 ± 2,12	1,68 ± 2,26	0,71

Выводы

1. В ходе терапии зарегистрировано равноценное статистически достоверное многократное уменьшение суммарного показателя индекса DCSS, отражающего тяжесть течения себорейного дерматита, как у пациентов, применявших Цинокап® аэрозоль, так и у пациентов, использовавших Скин-кап® аэрозоль. Зарегистрирована равная степень ответа на проведенную терапию в обеих группах.

2. Препараты Цинокап® аэрозоль и Скин-кап® аэрозоль являются эффективными средствами лечения себорейного дерматита.

3. Препарат Цинокап® сопоставим по терапевтическому действию с оригинальным препаратом Скин-кап®.

4. Через 7 дней после окончания терапии у пациентов обеих групп отмечалась отрицательная динамика индексов DCSS и DLQI. Таким образом, окончание лечения препаратами с действующим веществом пиритионом цинка не приводит к рецидиву себорейного дерматита, способствует пролонгации ремиссии.

5. В ходе исследования в обеих группах не зарегистрировано статистически значимых изменений основных витальных показателей и результатов биохимических, гематологических анализов.

6. В период проведения исследования серьезных нежелательных явлений не зафиксировано.

7. В ходе проведения клинического исследования препарат Цинокап® показал хороший профиль безопасности, сопоставимый с профилем безопасности препарата Скин-кап®.

Заключение

В ходе исследования показано, что препарат Цинокап® аэрозоль является эффективным средством терапии себорейного дерматита. Отсутствие статистически значимых различий при сравнительной

оценке результатов проведенной терапии в группах пациентов, получавших терапию препаратом Цинокап® аэрозоль или оригинальным препаратом Скин-кап, свидетельствует о терапевтической эквивалентности данных лекарственных средств.

По результатам проведенного исследования препарат Цинокап® аэрозоль может быть рекомендован для лечения пациентов с диагнозом себорейный дерматит.

Литература

1. Макашева Р.К. Себорейная экзема. Алма-Ата: Казахстан, 1972.
2. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. (ред.) Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999.
3. Ashbee H.R., Evans E.G. V. Immunology of diseases associated with *Mallassezia* species. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15: 1: 21–57.
4. Konrad V., Cernikova M. *Dermat. Wschr.* 1963; Bd. 383–385.
5. Кьяра Де Люка, Деев А., Коркина Л. Сквален — уникальный компонент липидов поверхности кожи человека. *Косметика & Медицина.* 2002; (5): 18–24.
6. Баконина. Н.В. Особенности клиники, течения и иммуноморфологических показателей у больных себорейным дерматитом: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2007, 19.
7. Резайкина А.В., Баконина. Н.В. Содержание циркулирующих провоспалительных цитокинов у больных себорейным дерматитом. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2007; 3: 27–29.
8. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Апоптоз клеток-мигрантов кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения крема Скин-кап®. *Аллергология.* 2006; 3: 7–11.
9. Латий О.В., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммуногистологические особенности применения препарата Скин-кап® в сравнении с наружными стероидами у больных атопическим дерматитом. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2005; 1: 46–50.
10. Позднякова О.Н. Местная терапия себореи и себорейного дерматита. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2005; 5: 45–47.
11. Скрипкин Ю.К. Активированный пиритион цинка (Скин-кап®). Механизмы действия. Клиническое применение. *Росс. аллергол. журн.* 2007; 3, 70–75.
12. Dinning A.J., Al-Adham I.S.I., Austin P. и др. Pyrithione biocide interactions with bacterial phospholipid head groups. *J. appl microbiol* 1998; 85: 1: 132–214.
13. Dinning A.J., Al-Adham I.S.I., Eastwood I.M. и др. Pyrithione biocides as inhibitors of bacterial ATP synthesis. *J. appl microbiol* 1998; 85: 1: 141–214.



ЧТОБЫ ДЕНЬ НЕ НАВОДИЛ ТЕНЬ

Негормональное лечение псориаза,
атопического и себорейного дерматита

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПТРАЛА® (АДЕМЕТИОНИНА) В ТЕРАПИИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ЛЕПРОЙ

О.В. ДЁГТЯРЕВ, О.А. МЕСНЯНКИНА, В.З. НАУМОВ

Using Heptral® (Ademetionine) to treat hepatic affections in leprosy patients

O.V. DEGTYAREV, O.A. MESNYANKINA, V.Z. NAUMOV

Об авторах:

О.В. Дёгтярев — ведущий научный сотрудник ФГУ «НИИ по изучению лепры Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Астрахань, д.м.н.

О.А. Меснянкина — м.н.с. отдела биохимии и иммуногенетики ФГУ «НИИ по изучению лепры Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Астрахань

В.З. Наумов — заведующий отделом биохимии и иммуногенетики ФГУ «НИИ по изучению лепры Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Астрахань, к.м.н.

Статья посвящена проблеме хронических заболеваний печени у больных лепрой, находящихся в процессе длительной реабилитации. В работе уделено внимание возможности применения препарата Гептрал®, относящегося к группе гепатопротекторов, в комплексной терапии хронических поражений печени у больных лепрой; представлен собственный опыт клинического изучения его эффективности.

Ключевые слова: лепра, печень, гепатит, Гептрал®.

The article is devoted to the problem of chronic hepatic diseases in leprosy patients at the stage of long-term rehabilitation. The article focuses on the opportunity to use such hepatoprotector as Heptral® for the complex treatment of chronic hepatic affections in leprosy patients, and presents the authors' clinical experience of studying the drug efficacy.

Key words: leprosy, liver, hepatitis, Heptral®.

Лепра — хроническое инфекционное гранулематозное заболевание, вызываемое *Mycobacterium leprae*, характеризующееся длительным инкубационным периодом, затяжным течением, разнообразными клиническими проявлениями, склонностью к периодическим обострениям, поражающее преимущественно кожные покровы, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, периферическую нервную систему и внутренние органы. Из последних наиболее часто поражается печень, в которой обычно развивается хронический лепрозный гепатит. Это подтверждается не только клиническими данными, но и гистоморфологией секционного материала с обнаружением в паренхиме органа специфической гранулемы с обилием микобактерий [1]. Длительная персистенция возбудителя в паренхиме и сосудистой системе печени, даже после проведенной специфической терапии, обуславливает возникновение рецидивов заболевания [2].

Клиническая картина поражения печени при лепроматозном типе лепры, согласно L. Bechelli,

сходна с таковой при хронических гепатитах другой этиологии, усиливаясь в период лепрозных обострений [3]. Однако даже в отсутствие клинических проявлений обнаруживаются те или иные функциональные изменения. Поражение печени у больных лепроматозным типом лепры выражается в нарушении белкового, пигментного, ферментного, углеводного обмена, а также антиоксидантной функции печени [4].

В этиологии поражения печени при лепре нельзя исключать и токсический компонент, обусловленный длительным приемом лекарственных средств, предназначенных как для специфической противолепрозной терапии, так и для лечения сопутствующей патологии. А так как именно ферментные системы печени обеспечивают метаболизм ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов, нельзя не учитывать роль медикаментозной нагрузки в развитии патологических процессов в этом органе, поскольку зачасую ее действие проявляется на измененном специфическим лепрозным процессом фоне. Необходимо отметить, что нередко болезни печени, заканчивающиеся выздоровлением, оставляют «след» метаболического нарушения, который сохраняется

на многие годы, а порой переходит в болезнь, требующую лекарственной терапии [5]. По данным J. Languillon и соавт., у так называемых «излеченных» лепрозных больных часто обнаруживались специфические поражения печени [6]. В связи с вышеизложенным актуальной остается проблема адекватной защиты печени от действия повреждающих факторов и коррекции морфофункциональных нарушений.

В.К. Логинов и соавт. указывают, что при интенсивном антилепрозном лечении большое значение имеет назначение больным неспецифических средств, защищающих печень. Их применение необходимо, даже когда функциональные отклонения со стороны печени выражены не резко или отсутствуют. С этой целью было рекомендовано включать в схемы противолепрозной терапии витамин B₁₂, никотиновую кислоту, липокаин, метилурацил, оротат калия, трофопар, легалон [4].

В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени целью патогенетической терапии является адекватная фармакологическая коррекция мультифакторных звеньев патогенеза. Следует отметить, что при всей полиэтиологичности повреждений печени сходство основных звеньев патогенеза позволяет использовать достаточно близкую патогенетическую терапию.

Лекарственные средства, применяемые в комплексной терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, насчитывают более 1000 наименований [5]. Среди них выделяют сравнительно небольшую группу препаратов — гепатопротекторов, оказывающих избирательное действие на морфофункциональное состояние печени, повышающих ее устойчивость к патогенным воздействиям, а также способствующих восстановлению функций органа при различных повреждениях [7].

Группа гепатопротекторов весьма гетерогенна и включает вещества различного химического строения с разнонаправленным механизмом действия [8]. Данные средства можно разделить на биофлавоноидные, фосфолипидные, производные аминокислот, селеносодержащие, препараты животного происхождения, препараты урсодегидрохолоевой кислоты и др.

В последние годы в гастроэнтерологии, наркологии и психиатрии нашел широкое применение препарат Гептрал® [9, 10]. Его активным компонентом является S-аденозил-L-метионин (адemetионин, соль SD-4) — физиологический субстрат многих биологических реакций, эндогенно синтезируемый из метионина и аденозина и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма. Адemetионин — универсальный субстрат, уступающий только АТФ в разнообразии реакций, имеющий центральное значение в реакциях трансметилирования, транссульфатирования и аминопропилирования.

К числу наиболее важных реакций адemetионин-зависимого трансметилирования относится синтез фосфолипидов клеточных мембран.

Второй тип метаболических реакций, в которых принимает непосредственное участие адemetионин, — реакции транссульфатирования, обеспечивающие синтез глутатиона и таурина, играющих важную роль в детоксицирующей функции печени [9, 5, 11, 12].

Наконец, третья реакция (аминопропилирование) имеет отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени (синтез полиаминов, играющих важную роль в формировании структуры рибосом, процессах регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов) [5, 10]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об антиоксидантном и детоксицирующем действии адemetионина, а также ускорении под его влиянием регенерации печеночной ткани и замедлении развития фиброза [8]. Гептрал® восполняет дефицит адemetионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге. Использование Гептрала® в клинике показало его эффективность при алкогольных, лекарственных поражениях печени, а также при хронических гепатитах [10]. Отмечена эффективность применения Гептрала® при хронических диффузных заболеваниях печени с синдромом внутривнутрипеченочного холестаза [9, 12]. Препарат обладает выраженным антихолестатическим, детоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным, антифиброзным и нейропротекторным свойствами [13]. Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев установили, что Гептрал® оказывает протективное действие при гипоксии и оксидативном стрессе, что особенно важно у больных циррозом печени, предупреждает повреждение митохондрий при приеме алкоголя, снижает уровень f -некротизирующего фактора [14]. Кроме того, препарат дает антинейротоксический и антидепрессивный эффект [5], оказывает быстрое положительное влияние на когнитивные расстройства, нормализует сон, улучшает мозговой кровоток [13, 15]. Гептрал® повышает также синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. Полученные данные существенно расширяют показания к назначению Гептрала®.

Таким образом, имеющийся опыт применения Гептрала® при поражении печени различной этиологии (вирусной, лекарственной, алкогольной) позволяет рассматривать его в качестве возможного компонента рациональной фармакотерапии ряда заболеваний и состояний, сопровождающих или осложняющих лепрозный процесс.

Целью исследования явилось совершенствование схем патогенетической терапии хронических поражений печени у больных лепрой.

Материал и методы

В исследование были включены 15 мужчин в возрасте 60—78 лет, больных лепроматозным типом лепры, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении и имевших клинические, биохимические и инструментальные (ультразвуковая диагностика) признаки поражения печени смешанной этиологии (бактериальной, вирусной, токсической, алкогольной). У всех больных имелись признаки специфической хронической невропатии, у части пациентов — проявления дисциркуляторной энцефалопатии различной степени выраженности. Пациенты получали специфическую противопрозрачную терапию, включавшую курсовое применение дапсона в дозе 100 мг ежедневно и рифампицина в дозе 600 мг 1 раз в месяц в течение 6 мес. Для коррекции выявленных морфофункциональных нарушений со стороны гепатобилиарной системы больным назначали препарат Гептрал® по 400 мг (1 таблетка) 2 раза в день в течение 2 нед. До и после назначения препарата проводили клиническое и лабораторно-инструментальное обследование больных. После лечения оценивали изменение жалоб пациентов со стороны гепатобилиарной и нервной систем, а также динамику лабораторных показателей (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, остаточный азот, билирубин общий и конъюгированный, тимоловая проба, аланин-, аспартатами-нотрансфераза, С-реактивный белок, холестерин, липопротеиды высокой плотности, триглицериды) и ультразвуковой картины печени. Безопасность препарата определяли на основании развития нежелательных явлений, а также оценки изменений лабораторных показателей.

Результаты

После приема препарата у всех больных отмечалось улучшение общего состояния, ослабление чувства тяжести и дискомфорта в области печени. Кроме того, у части больных наблюдалось уменьшение болезненности и ощущения скованности в суставах верхних конечностей, головокружения и повышение устойчивости во время ходьбы, что, возможно, объясняется присущим Гептралу® нейропротекторным эффектом. Положительная динамика отмечалась также по данным клинического осмотра:

у большинства пациентов исчезла болезненность печени при пальпации, наблюдалось некоторое уменьшение размеров органа. В результате анализа данных лабораторного исследования выявлена нормализация биохимических показателей белкового и липидного обмена: снижение концентрации общего белка (с 91,2 до 63,3 г/л) при неизменном уровне альбуминов (41 г/л до назначения препарата и 42,2 г/л после курса лечения), снижение уровня холестерина (с 5,13 до 3,85 ммоль/л) и повышение концентрации липопротеидов высокой плотности (с 0,5 до 1,4 ммоль/л; см. таблицу 1). По окончании лечения отмечались также выраженные изменения уровня С-реактивного белка. Если в начале курса его концентрация превышала верхнюю границу субклинического интервала в среднем в 2,5 раза, то после лечения превышение составляло лишь половину исходного уровня.

Заключение

Применение препарата Гептрал® в комплексном лечении одновременно со специфической противопрозрачной терапией у больных лепрой приводит к улучшению клинических (со стороны гепатобилиарной и нервной систем) и биохимических показателей, а также данных ультразвукового исследования, обеспечивая адекватную коррекцию полиэтиологичных морфофункциональных нарушений и в то же время осуществляя защиту печени от повреждающих факторов, одним из которых является длительная антимикобактериальная терапия препаратами сульфонового ряда. Необходимо включения гепатопротектора в комплексную терапию лепры не вызывает сомнения, поскольку при заболеваниях печени, особенно инфекционного и токсического генеза, развиваются серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты. Кроме того, большинство лекарственных средств метаболизируется в печени с помощью ряда ферментных систем. В связи с этим можно предположить, что не существует лекарств, которые в определенных условиях не вызывали бы повреждения данного органа [16]. Этот факт приобретает особое значение в фармакотерапии лепры, так как, с одной стороны, основной контингент больных составляют

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей у больных до и после курса лечения препаратом Гептрал®

Показатель	До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	91,2	63,3
Альбумины, г/л	41	42,2
Холестерин, ммоль/л	5,13	3,85
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,5	1,4

лица пожилого и старческого возраста, у которых снижены резервные и адаптационные возможности организма, а также замедлена скорость метаболических процессов. С другой стороны, больным данной возрастной группы, как правило, назначают несколько лекарственных препаратов в связи с наличием сочетанной полиорганной патологии. Выполняя в организме многообразные функции, печень неизбежно вовлекается в патологические процессы как при изолированном ее поражении, так и при ряде состояний и заболеваний, характеризующихся полиорганной патологией, в том числе при лепре. Полученные данные, свидетельствующие об эффективности применения препарата Гептрал® у больных лепрой с полиэтиологичным поражением печени, позволяют рекомендовать его для использования в качестве патогенетически обоснованного компонента комплексной терапии данного заболевания.

Литература

1. Verghese A., C.K. Job. Correlation of liver function with the pathology of the liver in leprosy. *Int. J. Lepr.* 1965; 33; 3 (Part 1): 342.
2. Торсуев Н.А., Логинов К.К. Лепра внутренних органов. Ученые записки ин-та по изуч. лепры. Астрахань, 1974; 8(13): 61—204.
3. Bechelli L.M. Contribucao ao estudo da lepra hepatica (Estudo clinica). *Revista Brasileira de Leprologia* 1954; 22; (1): 1.
4. Логинов В.К., Лозовский А.Р., Резаева В.В. Висцеральные нарушения у больных лепрой. Обзор литературы (1981—1985). *Мед. реф. журн.*, раздел XI. 1987; (6): 4—8.
5. Оковитый СВ., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов. СПб; 2006: С. 4—6.
6. J. Languillon, H. Plagnol, J. Saboret, J. Gayraud, P. Giraudeau. Le foie du lepreux. *Bull. Soc. Path.Exot.* 1966; 59; (1): 22.
7. Каркищенко Н.Н. Клиническая и экологическая фармакология в терминах и понятиях. М.: ИМП-Медицина, 1995.
8. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. *Болезни органов пищеварения.* 2001; 3; (1): 16—18.
9. В.В. Горбаков, А.В. Калинин, В.П. Галик и др. Гептрал — новое средство лечения диффузных болезней печени. *Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1998; 8;(4): 98—102.
10. В.В. Горбаков, В.П. Галик, С.М. Кириллов. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени. *Тер. архив.* 1998; 70; (10): 82—86.
11. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Внутрипеченочный холестаза от патогенеза к лечению. *Практикующий врач* 1998; 13 (2): 20—24.
12. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата гептрал у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клин. медицина.* 1998; 76, (10): 45—48.
13. О.В. Любшина, В.Е. Гречко, А.Л. Верткин и др. Эффективность различных гепатопротекторов при печеночной энцефалопатии. *Клин. медицина.* 1999; 77, (10): 17—20.
14. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 12; (1): 84—87.
15. Маев И.В., Гуревич К.Г. Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии гепатопротекторами. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2001; 11; (4): 41—45.
16. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени. *Лечащий врач.* 2002; (6): 55—58.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ТЕРАПИИ БАЛАНОПОСТИТОВ

Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ, Н.И. ЧЕРНОВА

Current approach to improving balanoposthitis therapy

YU.N. PERLAMUTROV, N.I. CHERNOVA

Об авторах:

Ю.Н. Перламутров — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней МГМСУ, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач России

Н.И. Чернова — доцент кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ, кандидат медицинских наук

Широкое распространение баланопоститов обуславливает необходимость разработки высокоэффективных методов лечения. Активность клинических проявлений заболевания напрямую связана с состоянием местного иммунитета и условно-патогенной флоры, наличием вирусной инфекции. Применение спрея Эпиген интим, обладающего противовоспалительным, ранозаживляющим, противовирусным и иммуномодулирующим свойствами в лечении ирритантного баланопостита оказалось эффективным у 90% обследуемых. Терапия препаратом снижала длительность проявлений заболевания и увеличивала продолжительность ремиссии. Предлагаемый метод терапии позволяет оптимизировать лечение баланопоститов.

Ключевые слова: баланит, баланопостит, рецидивирующее течение, спрей Эпиген интим, целесообразность и эффективность терапии, безопасность.

Widespread occurrence of balanoposthitis results in the need to develop highly efficient treatment methods. The activity of clinical manifestations of the disease is directly related to the condition of local immunity and opportunistic flora as well as presence of a viral infection. Application of the Epigen Intim spray having anti-inflammatory, wound-healing, antiviral and immunomodulatory properties for treatment of irritant balanoposthitis proved to be efficient in 90% of the study subjects. The drug therapy reduced the duration of disease manifestations and increased the remission term. The suggested treatment method optimizes treatment of balanoposthitis.

Key words: balanitis, balanoposthitis, recurrent course, Epigen Intim spray, expediency and efficacy, safety.

Актуальность проблемы баланопостита обусловлена частотой его выявления, возможностью развития тяжелых осложнений, требующих оперативного вмешательства, а также негативным влиянием заболевания на качество жизни больных [1—3]. Баланит определяется как воспаление головки полового члена с частым вовлечением препуция (баланопостит). Известно, что головка и крайняя плоть полового члена могут подвергаться инфекционным и травматическим воздействиям, в связи с чем патологические изменения кожи в этой области встречаются чаще, чем на других участках кожного покрова человека. Вероятно, это связано как с особенностями строения кожи головки полового члена, так и с функциональной активностью органа [1, 2, 6]. Практикующие врачи (дерматовенерологи, урологи, андрологи) нередко пользуются классификацией заболевания, предложенной проф. И.И. Мавровым, который по этиологическому признаку выделял «первичные» и «вторичные» баланопоститы

[3]. К первичным баланопоститам автор относит баланопоститы, развившиеся вследствие нарушения личной гигиены (как недостаточной, так и чрезмерной), физиологической предрасположенности (удлиненная крайняя плоть), травматизации при мастурбации или чрезмерно активном сексе. При этом на коже головки и крайней плоти создаются благоприятные условия для развития различных популяций условно-патогенных микроорганизмов. Вторичные баланопоститы возникают на фоне инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), диабета, аллергодерматозов или других заболеваний [3—7].

Этиологическими факторами, приводящими к развитию баланитов и баланопоститов, могут являться грибковые, аэробные, анаэробные, микобактериальные, протозойные вирусные инфекции, пузырчатка, склерозирующий и атрофический лишай [1—3, 6, 7].

Длительное течение баланопостита может привести к стойкому фимозу, появлению остроконечных кондилом, рецидивированию генитального герпеса.

На основании вышесказанного поиск новых безопасных высокоэффективных препаратов,

обладающих противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствами, весьма актуален. В этой связи представляет интерес спрей Эпиген интим — препарат растительного происхождения (основное действующее вещество — активированная глицирризиновая кислота, полученная из корня солодки). Противовирусное действие препарата обусловлено ингибированием вирусов простого герпеса, папилломы человека и цитомегаловирусов. Противовоспалительный эффект основан на ингибировании активности фосфолипазы А, образования простагландина E_2 в активированных макрофагах, движения лейкоцитов в зону воспаления, потенцировании кислородзависимых механизмов фагоцитоза. Иммуномодулирующий эффект спрея Эпиген интим проявляется увеличением концентрации эндогенного интерферона. Регенерирующее действие Эпигена обусловлено улучшением процессов репарации кожи и слизистых.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения глицирризиновой кислоты (спрей Эпиген интим) в терапии первичных ирритантных баланопоститов.

Материал и методы

Обследованы 60 больных в возрасте от 18 до 60 лет с ирритантным баланопоститом, у которых были исключены инфекции, передаваемые преимущественно половым путем (кроме вирусных), а также эндокринная патология. Длительность заболевания составляла от 6 до 36 мес.

При оценке клинической картины заболевания учитывали наличие субъективных симптомов (жалобы на зуд, жжение, боль в области половых органов) и объективных изменений на головке полового члена и крайней плоти (гиперемия, отечность, сухость, налет, трещины, эрозии, мацерация).

Оценку клинических признаков проводили с учетом интенсивности проявлений по четырехбалльной шкале:

1 балл — отсутствие признака; 2 балла — слабое проявление признака; 3 балла — выраженное проявление признака; 4 балла — существенно выраженное проявление признака.

Клиническая оценка симптомов заболевания проводилась на первичном клиническом осмотре (до начала лечения), а также на контрольных осмотрах, осуществляемых 2 раза каждые 5 дней, затем через 10 дней после окончания терапии и 1 раз в месяц в течение 90 дней наблюдения (всего 7).

Всем пациентам проводились микроскопическое, культуральное и генодиагностическое исследование (мазок — отпечаток на флору, посев на микробактериальную флору и грибы рода *Candida* с определением чувствительности к антибиотикам, определение ДНК вируса простого герпеса — ВПГ,

вируса папилломы человека — ВПЧ методом ПЦР в реальном масштабе времени).

Микробиологическому исследованию подвергали клинический материал, взятый с кожи препуциального мешка, венечной борозды, головки полового члена и из мочеиспускательного канала. Видовую идентификацию грамотрицательной и грамположительной микрофлоры проводили с помощью биохимических панелей ENTEROtest и NEFERMtest («Lachema», Чехия). Для выделения дрожжеподобных грибов *Candida* использовали среду Сабуро.

Кратность обследования

Забор материала для лабораторных исследований проводили до лечения и через месяц после его окончания.

Оценка эффективности и переносимости препарата проводилась путем анализа динамики субъективных и объективных симптомов по следующим критериям: клиническая ремиссия (полный регресс патологического процесса), значительное улучшение (регресс большей части высыпных элементов), улучшение (уменьшение клинических проявлений), без эффекта (отсутствие положительной динамики в течении кожного процесса на протяжении всего лечения), ухудшение (ухудшение клинической симптоматики заболевания); изменений микроскопической картины мазков-отпечатков и показателей культурального исследования, а также на основании отсутствия ДНК ВПГ типов 1,2, ВПЧ в соскобах из уrogenитального тракта после лечения при исследовании методом ПЦР в реальном масштабе времени.

Результаты

Ирритантный баланопостит наиболее часто встречался у больных в возрасте от 26 до 35 лет, однако наблюдался и в других возрастных группах, что согласуется с данными литературы о возможности развития заболевания в любом возрасте. Обследованные нами больные распределялись по возрасту следующим образом: в возрасте от 18 до 20 лет был 1 больной, от 21 года до 25 лет — 4 больных, от 26 до 30 лет — 15, от 31 года до 35 лет — 18, от 36 до 40 лет — 8, от 41 года до 45 лет — 6, от 46 до 50 лет — 5, от 50 до 55 лет — 3.

При первичном визите все пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на зуд, жжение и боль, отек и покраснение в области головки полового члена и крайней плоти, усиливающиеся после полового акта. Из объективных симптомов отмечались налет и мокнутие — по 54 (90%) больных соответственно, эрозии — у 16 (26,4%), трещины крайней плоти и сухость — по 6 (10%) больных.

Практически у всех больных было обнаружено сочетание нескольких признаков баланопостита.

При оценке клинического статуса у большинства пациентов наблюдалась умеренная или значительно выраженная интенсивность клинических проявлений баланопостита (табл. 1). Длительность симптомов колебалась в среднем от 7 до 10 дней, частота обострений варьировала от 6 до 12 раз в год. При этом больные отмечали тенденцию к увеличению и учащению периодов обострений с течением времени.

При микроскопическом изучении материала, взятого с кожи головки полового члена и из уретры, отмечали сплошной слой эпителия во всех полях зрения у 60 больных, обильную смешанную флору — у 54, скудную флору — у 6. Количество лейкоцитов в соскобах из уретры у всех обследованных не превышало 5 в поле зрения. В мазках-отпечатках с кожи головки полового члена и крайней плоти у 9 человек лейкоциты обнаруживались в пределах 0—5 в поле зрения, у 36 больных — от 5 до 10, у 15 пациентов — более 15.

Культуральное исследование, проведенное у наблюдавшихся больных, позволило идентифицировать флору (табл. 2).

Отмечен незначительный рост (в пределах нормы) таких возбудителей, как *Staphylococcus epidermalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*.

При исследовании соскобов из уретры и с кожи головки полового члена и крайней плоти при помощи методов ПЦР и ПЦР в реальном масштабе времени ДНК ВПГ 1-го и 2-го типов выявляли в клинически незначимых титрах у 24 больных, в клинически значимом титре — у 36 человек. ДНК ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска в клинически значимом титре обнаружена у 39 больных, в клинически незначимом титре — у 21. В анамнезе 42 пациента указывали на наличие рецидивирующего генитального герпеса, 28 больных — на клинические проявления папилломавирусной инфекции.

В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на две группы по 30 человек в каждой: в 1-й группе лечение проводили кремом клотримазол, во 2-й группе применяли спрей Эпигентинтим.

Крем клотримазол наносили на кожу головки полового члена и крайней плоти 2 раза в сутки утром

Таблица 1

Распределение больных (n = 60) в зависимости от вида и интенсивности клинических признаков баланопостита

Симптом	Интенсивность признака			
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
	Число больных			
Налет	6	21	15	18
Зуд	0	8	42	10
Жжение	0	8	10	42
Боль	0	51	6	3
Инфильтрация	0	8	38	14
Гиперемия	0	11	46	13
Сухость	54	3	3	0
Трещины	54	2	3	1
Эрозии	44	2	9	5
Мацерация	6	14	18	22

Таблица 2

Результаты культурального исследования

Возбудитель	Отделяемое, КОЕ	Число случаев
Стафилококки	102—103	45
Энтерококки	102	32
Кишечная палочка	102—103	27
Мобилункус	102—103	18
Грибы рода <i>Candida</i>	102—103	36

и вечером, тонким слоем (0,3—0,5 см препарата), после пятиминутной ванночки со светло-розовым раствором перманганата калия. Спрей Эпиген интим в объеме 2 доз наносили на головку полового члена и крайнюю плоть 4 раза в сутки путем распыления с расстояния 4—5 см двумя нажатиями клапана. Курс лечения составлял 10 дней.

В результате проведенной терапии исчезновение субъективных ощущений и регресс объективных симптомов заболевания наблюдали у 52 пациентов, принявших участие в исследовании. Однако динамика клинических проявлений в группах больных была неодинаковой.

В группе терапии клотримазолом регресс гиперемии и отека кожи головки полового члена и крайней плоти зарегистрирован через 4—7 дней у 23 больных. Указанные признаки сохранялись на 10-й день лечения у 7 человек. Купирование зуда и жжения на 2—3-й день лечения отмечали 4 больных, на 5-й день лечения — 16 больных, на 10-й день — 4 больных, у 6 пациентов зуд и жжение кожи после лечения сохранялись. Болевые ощущения в области головки полового члена и крайней плоти регрессировали у всех 30 мужчин в течение первых 3 дней лечения. Поверхностные эрозии эпителизировались на 3-й день лечения у 2 больных, на 6-й день — у 2 человек, на 9-й день лечения — у 3 больных. У 3 пациентов мелкие трещины крайней плоти эпителизировались на 8—10-й день лечения. Явления мацерации на 5-й день лечения наблюдали у 14 человек, на 10-й день лечения — у 7. Больные во время лечения отмечали скопление крема клотримазола под внутренним листком крайней плоти, что вызывало неприятные ощущения.

Динамика регресса гиперемии и отека кожи головки полового члена и крайней плоти у больных, получавших терапию спреем Эпиген интим, была следующей: через 3—4 дня отсутствие признаков отмечали 8 человек, через 5—7 дней — 18, на 10-й день терапии незначительные жалобы оставались у 4 пациентов. Исчезновение зуда и жжения на 2—3-й день лечения отмечали 11 больных, на 5-й день лечения — 15, на 9-й день — 4. Болевые ощущения в области головки полового члена и крайней плоти регрессировали у 27 мужчин в течение первых 3 дней лечения. Поверхностные эрозии эпителизировались на 3-й день лечения у 4 больных, на 6-й — у 3, на 8-й день лечения — у 2. У 3 пациентов мелкие трещины крайней плоти эпителизировались на 4—5 день лечения. Явления мацерации на 5-й день лечения наблюдались у 9 человек, на 10-й день купировались у всех пациентов.

Таким образом, при использовании спрея Эпиген интим уменьшались сроки разрешения воспалительных изменений на головке полового члена и крайней плоти, что способствовало повышению качества жизни пациентов уже на ранних сроках лечения.

Следует отметить, что все больные переносили лечение хорошо. Случаев ухудшения, а также развития аллергических реакций на фоне применения спрея Эпиген интим мы не зарегистрировали. Больные высоко оценили результаты терапии, особенно отметив удобство применения препарата.

При микроскопическом исследовании материала, взятого с поверхности кожи венечной борозды и головки полового члена после лечения, нормализация мазков отмечалась у 27 пациентов, получавших терапию клотримазолом, и у 25 человек, леченных спреем Эпиген интим.

При исследовании соскобов из урогенитального тракта методами ПЦР и ПЦР в реальном масштабе времени через 21—28 дней после терапии спреем Эпиген интим ДНК ВПГ 1-го и 2-го типов не обнаруживалась у 26 пациентов, у 4 больных она выделялась в клинически незначимом титре. ДНК ВПЧ в этой группе больных после лечения выявлялась только у 6 человек. После терапии клотримазолом у 11 человек ДНК ВПГ типов 1 и 2, а также ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска не определялись, у 12 пациентов они выделялись в клинически незначимом титре, у 7 пациентов — в клинически значимом титре.

Таким образом, после лечения ДНК ВПГ типов 1 и 2 и ВПЧ в группе терапии спреем Эпиген интим выявлялись значительно реже, чем в группе терапии клотримазолом.

Применение спрея Эпиген интим снижало частоту выделения ВПГ и ВПЧ из урогенитального тракта больных за счет противовирусного и иммуномодулирующего действия.

Положительный клинический эффект в группе лечения спреем Эпиген интим наблюдался у 90% мужчин (табл. 3).

После лечения пациентам, получавшим спрей Эпиген интим, было рекомендовано профилактическое использование препарата по 2 дозы до и после половых контактов.

При наблюдении за больными в течение 90 дней после лечения в 1-й группе рецидивы наблюдали у 19 (63%) человек, из них у 9 отмечалось появление остроконечных кондилом, у 7 — рецидив генитального герпеса.

В группе терапии спреем Эпиген интим ремиссия отмечена у 26 (86%) человек, единичные эпизоды ирритантного баланопоста наблюдали у 4 (13%) больных, клинических проявлений генитального герпеса и/или папилломавирусной инфекции не отмечено. Продолжительность рецидивов уменьшилась в 1,5 раза по сравнению с данными до лечения ($10,02 \pm 1,4$ дня) и составила $5,4 \pm 1,51$ дня ($p < 0,05$).

Все больные отмечали положительный эффект от применения спрея Эпиген интим в профилактическом режиме, что выражалось в повышении качества жизни.

Таблица 3

Результаты терапии больных

Результат лечения	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)
Клиническая ремиссия	15	18
Значительное улучшение	6	8
Улучшение	4	1
Без эффекта	5	3
Ухудшение	0	0

Выводы

1. Нанесение спрея Эпиген интим на кожу головки полового члена и крайней плоти по 2 дозы 4 раза в сутки в течение 10 дней с целью терапии ирритантных баланопоститов дало положительный эффект у 27 (90%) пациентов.

2. Применение спрея Эпиген интим уменьшало длительность клинических проявлений в 1,5—2 раза у 24 (80%) больных.

3. Использование препарата в профилактическом режиме: по 2 дозы до и после половых контактов или воздействия других провоцирующих факторов способствовало установлению ремиссии у 26 человек (при наблюдении за больными в течение 3 мес.).

4. Ни в одном случае в процессе применения спрея Эпиген интим не зарегистрировано нежелательных побочных явлений или аллергических реакций.

5. Высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость и комфортность использования

спрея Эпиген интим, отмеченные у большинства леченных пациентов, позволяют рекомендовать препарат для широкого применения в терапии ирритантных баланопоститов.

Литература

1. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Опыт лечения баланопоститов кандидозной этиологии препаратом 1% крем «Батрафен». Вестник последиplomного медицинского образования. 2003; (2): 21—22.
2. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В., Шаков И.М. «Гепон» в практике лечения герпетической и кандидозно-трихомонадной инфекций урогенитального тракта. Вестник последиplomного медицинского образования 2003; (2): 38—40.
3. Мавров И.И. Половые болезни: Энцикл.-справ. — К.: Укр. энцикл.; М.: «АСТ-Пресс»; 2002: 480.
4. Машкиллейсон Л.Н. Частная дерматология. М.: Медицина, 1965: 42, 285, 384, 385.
5. Тиктинский О.Л. (ред.). Руководство по андрологии. Л.: Медицина, 1990, — 416: 112—113.
6. Эдварде С. Баланит и баланопостит: обзор. Заболевания, передаваемые половым путем. 1997; (1): 20—24.
7. Хамаганова И.В., Пивень Н.П., Разакова Р.Ю. Розамет в терапии неспецифических баланопоститов и вульвовагинитов. Вестн. дерматол. и венерол. 2006; (2): 54—55.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ ТОПИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ

А.Л. БАКУЛЕВ, А.Н. ПЛАТОНОВА

Modern approaches to the classification of topical glucocorticosteroids in Russia and abroad

A.L. BAKULEV, A.N. PLATONOVA

Об авторах:

А.Л. Бакулев — ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», д.м.н., профессор
А.Н. Платонова — ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», ассистент

Дан анализ существующих классификаций топических глюкокортикостероидных препаратов. Освещены достоинства и недостатки известных классификаций. Отмечена целесообразность оценки активности действующего вещества, его концентрации в коже с учетом основы, коммерческого названия лекарственного препарата, а также особенностей биотрансформации в коже.

Ключевые слова: топические глюкокортикостероиды, классификация.

The article analyzes current classifications of topical glucocorticosteroid drugs. It also describes advantages and disadvantages of current classifications, emphasizes the expediency of assessing not only the efficacy of the active ingredient but also its skin concentration taking into consideration the base, trade name of the drug and particular features of its biotransformation in the skin.

Key words: topical glucocorticosteroids, classification.

Топические глюкокортикостероиды являются препаратами выбора при лечении больных аллергодерматозами и псориазом [1, 3, 4, 6]. Наружное применение данных лекарственных средств основано на противовоспалительном, иммуносупрессивном, антиаллергическом, противозудном действии, которое обусловлено следующими фармакологическими эффектами [1, 2, 5, 7—9]:

- торможением миграции нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов в очаг воспаления;
- активизацией гистаминазы и связанным с ней снижением уровня гистамина в очаге воспаления;
- снижением чувствительности нервных окончаний к гистамину;
- усилением продукции белка липокортина, тормозящего активность фосфолипазы А, что в свою очередь приводит к уменьшению синтеза медиаторов аллергического воспаления (арахидонатов);
- снижением активности гиалуронидазы и лизосомальных ферментов, что уменьшает проницаемость сосудистой стенки и выраженность отека;

- уменьшением образования свободных кислородных радикалов;
- торможением синтеза мукополисахаридов;
- уменьшением количества антигенпрезентирующих и тучных клеток;
- торможением синтеза нуклеиновых кислот.

В последние годы специалисты преимущественно отдают предпочтение топическим глюкокортикостероидам последнего поколения, характеризующимся высокой эффективностью, минимальными побочными эффектами, а также пролонгированным действием [10, 11, 13, 14, 20].

Выпускают топические стероиды в различных лекарственных формах (лосьон, аэрозоль, гель, крем, мазь), выбор которых специалистом зависит от остроты и локализации кожных проявлений [3, 5, 10, 21].

В последние годы за рубежом стали обращать особое внимание на роль основы, являющейся средством доставки собственно активного вещества в ткани. Как известно, одно и то же активное вещество в составе мази оказывает более мощное терапевтическое влияние, чем в составе крема, что в первом случае обусловлено созданием большей концентрации данного активного вещества непосредственно в слоях кожи [1, 2, 5, 9]. Так как содержание топического глюкокортикостероида на-

прямою влияет на силу его противовоспалительной активности, становится вполне очевидным, почему за рубежом редко используют известную в России классификацию потенциальной активности местных глюкокортикостероидных средств, предложенную Miller, Munro [6, 7, 11, 12].

Действительно, поиск в доступных источниках (база данных PubMed; поиск в Google по запросам «Miller Munro», «classification of topical steroids») дает минимальное количество ссылок на документы, цитирующие классификацию Miller, Munro, причем преимущественно в русскоязычной научной медицинской литературе. Связано это с тем, что данная классификация учитывает лишь активность топических глюкокортикостероидных лекарственных средств. Как известно, согласно классификации Miller, Munro, по активности все местные кортикостероидные препараты разделяются на 4 класса: слабые (класс 1), средние (класс 2), сильные (класс 3), очень сильные (класс 4) [12]. Однако в данной классификации не учитываются концентрация, форма основы топических глюкокортикостероидных средств.

В мире сейчас не существует единого подхода к вопросу классифицирования топических глюкокортикостероидов. Их разделяют по химическому составу, химической стабильности. Однако большинство цитируемых в англоязычной научной литературе экспертов в вопросе градирования данных лекарственных препаратов учитывают следующие факторы: концентрацию топического глюкокорти-

костероидного средства; форму его основы; коммерческое название препарата; особенности биотрансформации в коже (лекарство либо «пролекарство»). В настоящее время предложено несколько классификаций, различающихся количеством классов топических глюкокортикостероидов, — от четырех до семи [15—19, 22].

При подготовке данного обзора нами были использованы данные, опубликованные американскими и европейскими исследователями [17, 22], которые в настоящее время выделяют семь классов топических глюкокортикостероидных препаратов в зависимости от степени их противовоспалительной активности: от 1-го (препараты максимальной силы действия) до 7-го (препараты минимальной силы действия) (см. таблицу). При этом очевидно, что выраженность местных побочных эффектов зависит от силы действия препарата.

Обсуждавшийся нами вопрос о влиянии лекарственной формы препарата на концентрацию активного вещества в коже в данной классификации имеет прямое практическое значение. Так, 0,1% мазь мометазона фууроата (Элоком) позиционируется как сильный топический глюкокортикостероид 2-го класса, в то время как мометазона фуурат в форме 0,1% крема и лосьона (Элоком) отнесены к препаратам средней силы 4-го класса.

Введение в классификацию коммерческих названий лекарственных препаратов связано с проблемой брендов и дженериков. Последние, являясь воспро-

Классификация топических глюкокортикостероидов по степени активности

Степень активности	Лекарственные препараты
Класс 1 (очень сильные)	Клобетазола пропионат 0,05% мазь, крем (Дермовейт) Бетаметазона дипропионат 0,05% мазь, крем (Белодерм, Акридерм)
Класс 2 (сильные)	Мометазона фуурат 0,1% мазь (Элоком) Дезоксиметазон 0,25% крем, мазь, гель (Топикорт) Триамцинолона ацетонид 0,5% мазь (Кеналог)
Класс 3 (сильные)	Бетаметазона валерат 0,01% мазь (Целестодерм) Флутиказона пропионат 0,005% мазь (Кутивейт) Триамцинолона ацетонид 0,1% мазь (Аристокорт А) Триамцинолона ацетонид 0,5% крем (Аристокорт НР)
Класс 4 (средней силы)	Флуоцинолона ацетонид 0,025% мазь (Синалар, Синафлан, Флуцинар) Мометазона фуурат 0,1% крем, лосьон (Элоком) Триамцинолона ацетонид 0,1% мазь (Фторокорт, Триамцинолон, Триакорт, Кеналог) Метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем, мазь, мазь жирная, эмульсия (Адвантан)
Класс 5 (средней силы)	Бетаметазона валерат 0,01% крем (Целестодерм) Гидрокортизона бутират 0,1% крем, мазь (Локоид, Латикорт) Флуоцинолона ацетонид 0,025% крем, линимент, гель (Синалар, Синафлан, Флуцинар) Флутиказона пропионат 0,005% крем (Кутивейт)
Класс 6 (средней силы)	Аклметазона дипропионат 0,05% мазь, крем (Афлодерм)
Класс 7 (слабые)	Гидрокортизон, 0,5%, 1%, 2,5% мазь Преднизолон 0,5% мазь Флуметазон 0,02% крем, мазь (Лоринден) Метилпреднизолон, 1%

Примечание. В классификации приведены коммерческие названия зарегистрированных в РФ топических глюкокортикостероидов.

изведенными копиями, могут содержать то же количество активного вещества, что и оригинальный препарат, выдерживая тем самым формальные требования по концентрации вещества. Однако основа дженерика может обуславливать иную, отличную от оригинала клиническую эффективность. Например, если активное вещество высвобождается из основы в меньшей степени, то можно ожидать меньшую его эффективность по силе действия [3, 8, 9, 11]. Так, в нижеприведенной классификации к разным классам отнесены препараты, содержащие одно и то же активное вещество в одной и той же концентрации [триамцинолона ацетонид 0,1% мазь (аристокорт А) и триамцинолона ацетонид 0,1% мазь (кеналог)].

Наконец, большинство экспертов по топическим глюкокортикостероидам относят метилпреднизолона ацепонат к сильным лекарственным средствам данной группы. Вместе с тем исследователи отдельно оговаривают тот факт, что выраженность противовоспалительного эффекта данного лекарственного средства может варьировать в широких пределах, так как он является пролекарством, подвергающимся обменным процессам сразу же после нанесения на кожу, чтобы сформировать активную молекулу 17-метилпреднизолона пропионада, а затем трансформирующимся в печени в неактивные дериваты 17-метилпреднизолона глюкоронида [17].

Таким образом, широко известная и популярная в России классификация топических глюкокортикостероидов Miller, Munro, основанная только на оценке активности действующего вещества, объективно не в полной мере отражает выраженность противовоспалительного эффекта того или иного конкретного лекарственного препарата данной группы. С современных позиций при классифицировании современных местных глюкокортикостероидов должны быть учтены следующие факторы: особенности состава основы препарата, его коммерческое название, а также возможность биотрансформации активного компонента лекарственного средства в коже.

Литература

- Бакулев А.Л., Кравченко С.С. Ультрасонографическая оценка эффективности и безопасности применения мази элоком при atopическом дерматите у детей. *Клин. дерматол. и венерол.* 2009; 3: 71—76.
- Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Клиническая эффективность мометазона фуората в наружной терапии atopического дерматита у подростков. Ретроспективный анализ. *Рос. аллергол. журн.* 2009; 3: 65—69.
- Емельянов А.В., Монахов К.Н. Молекулярные механизмы действия топических глюкокортикостероидов: значение внегеномного эффекта. *Укр. журн. дерматол., венерол. и косметол.* 2003; 38—40.
- Кочергин Н.Г., Новоселов В.С. Наружная терапия стероидчувствительных дерматозов: врачебный выбор. *Врач.* 2006; 2: 42—45.
- Кутасевич Я.Ф. Современные возможности совершенствования наружного лечения дерматологических больных. *Укр. журн. дерматол., венерол. и косметол.* 2007; 4(27).
- Леина Л.М., Милявская И.Р. Клиническая картина, дифференциальная диагностика и лечение заболеваний кожи аногенитальной области у детей. *Клин. дерматол. и венерол.* 2009; 5: 58—62.
- Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Геворкян А.К., Томилова А.Ю. Эффективность и безопасность применения мометазона фуората при atopическом дерматите у детей. *Пед. фармакол.* 2009; 6(4): 123—127.
- Орлов Е.В., Чаплыгина С.И. Atopический дерматит, осложненный вторичной инфекцией: клинический разбор. *Клин. дерматол. и венерол.* 2008; 4: 89—92.
- Смирнова Г.И. Современные подходы к диагностике и лечению осложненных форм atopического дерматита у детей. *Клин. дерматол. и венерол.* 2008; 5: 101—108.
- Современная стратегия терапии atopического дерматита: программа действий педиатра. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М.: АДАИР, 2006. 96 с.
- Торопова Н.П., Сорокина К.Н., Левчик Н.К. Atopический дерматит у детей — современные клиничко-патогенетические аспекты заболевания и подходы к наружной терапии. *Педиатрия.* 2009; 8(5): 40—47.
- Шахтмейстер И.Я. Проблемы рационального использования наружных лекарственных средств глюкокортикоидной природы в педиатрической практике. *Детский доктор.* 1999; 1.
- Штрыголь С.Ю. Фармакоэкономические аспекты наружной кортикостероидной терапии псориаза. *Рациональная фармакотерапия.* 2007; 4(5) 1—3.
- Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P., Hamid Q., Kapp A., Leung D.Y., Lipozencic J., Luger T.A., Muraro A., Novak N., Platts-Mills T.A., Rosenwasser L., Scheynius A., Simons F.E., Spengel J., Turjanmaa K., Wahn U., Weidinger S., Werfel T., Zuberbier T. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006; 61(8): 969—987.
- Alavi A., Sibbald G.R. Spreading relief: update on topical steroids. *Canad. J. Diagn.* 2007; 6: 63—67.
- Del Rosso J., Friedlander S.F. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53 (1): 50—58.
- Jacob S.E., Steele T. Corticosteroid classes: a quick reference guide including patch test substances and cross-reactivity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 723—727.
- Lebwohl M., Ting P.T., Koo J.Y.M. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: ii83—ii86.
- Lo K.K. Proper use of topical corticosteroids and topical immunosuppressive agents. *Thong Kong Medical Diary.* 2006; 11(9): 4—5.
- Prakash A., Benfield P. Topical Mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs.* 1998; 55 (1): 145—163.
- Tiplica G-S., Salavastru C.M. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% versus mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J. EADV.* 2009.
- Ulrich R. Hengge, Thomas Ruzicka, Robert A. Schwartz, Michael J. Cork. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1—15.

БИНАФИН В ЛЕЧЕНИИ МИКОЗА НОГТЕЙ

А.А. КУБАНОВА, Н.В. КОЖИЧКИНА

Binafin in treatment of nail mycosis

А.А. KUBANOVA, N.V. KOZHICHKINA

Об авторах:

А.А. Кубанова — директор, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор
Н.В. Кожичкина — старший научный сотрудник, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Представлены результаты прямого открытого исследования эффективности и безопасности применения препарата Бинафин® в терапии микоза ногтей пальцев стоп и кистей у 30 больных. Препарат Бинафин® пациентам назначали по 1 таблетке (250 мг) в день ежедневно в течение 3—5 мес. Клиническое и микологическое излечение достигнуто в 92,6% случаев.

Ключевые слова: Бинафин®, микоз ногтей, клиническая эффективность, безопасность.

The article presents the results of a direct open-label study of the efficacy and safety of BINAFIN® for treatment of foot and hand nail mycoses in 30 patients. Patients were administered one pill (250 mg) of BINAFIN® a day on a daily basis for 3—5 months. Clinical and anti-mycosis efficacy was achieved in 92.6% cases of foot and hand nail mycoses.

Key words: BINAFIN®, nail mycosis, clinical efficacy, safety.

Поверхностные грибковые заболевания, такие как микоз стоп и ногтей, широко распространены во всех странах мира. По данным разных авторов из Европы и Америки, этой патологией страдают от 8 до 26,9% населения всего мира [1, 2]. В России наблюдается неуклонный рост заболеваемости микозами, причем чаще всего имеет место грибковое поражение стоп с вовлечением (до 40% случаев) в патологический процесс ногтевых пластин.

Основным возбудителем при микозе стоп и ногтей является дерматомицет *T. rubrum*. В Канаде дерматомицеты у больных онихомикозом выделяются в 75—92,9% случаев [3, 4], в России — в 69,7—79,9% [5, 6], в Греции — в 52—72,3% [7, 8], в Японии — в 71,6% [9], в Германии — в 69,2% [10]. Частота встречаемости микоза ногтей возрастает при тяжелой соматической патологии, заболеваниях щитовидной железы и сахарном диабете. Так, по данным авторов из Дании, у больных сахарным диабетом дерматомицеты были обнаружены в 93% случаев [11].

В настоящее время для лечения микоза ногтей наиболее эффективными считаются системные антимикотические средства с фунгицидным механизмом действия, к которым относится Бинафин®.

Бинафин® (МНН: тербинафин) производства компании «Shreya Life Sciences», свидетельство о государственной регистрации № 014467/01-2002 от 17.11.2008 г., представляет собой аллиламин, обладающий широким спектром действия

в отношении дерматомицетов родов *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*, а также дрожжевых грибов родов *Candida* и *Malassezia*. В низких концентрациях Бинафин® оказывает фунгицидное действие в отношении дерматомицетов, некоторых плесневых и диморфных грибов. Активность в отношении дрожжевых грибов в зависимости от их вида может быть фунгицидной и фунгистатической.

Бинафин® специфически подавляет ранний этап биосинтеза стероидов в клетке гриба. Это приводит к дефициту эргостерина и внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель гриба. Бинафин® не оказывает влияния на метаболизм гормонов и других лекарственных препаратов.

При назначении препарата Бинафин® внутрь в коже, волосах и ногтях длительно сохраняются терапевтически эффективные (фунгицидные) концентрации лекарственного средства. Показано, что Бинафин® быстро проникает в ногтевые пластины и не требует коррекции дозы при одновременном приеме с пищей.

Состав: каждая таблетка содержит 250 мг тербинафина в форме гидрохлорида и вспомогательные вещества: микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, повидон, натрия метилпарабен, натрия лаурилсульфат, коллоидальный кремния диоксид, магния стеарат, натрия крахмал гликолат, тальк.

Бинафин® в таблетках показан к применению при микозе ногтей, вызванном дерматомицетами, микозах волосистой части головы, микозах кожи туловища, рук и ног, а также при кандидозе. Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к препарату, беременность и лактация. Побочные явления встречаются редко, обычно

слабо или умеренно выражены, носят преходящий характер: симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (дискомфорт), нарушение вкусовых ощущений, высыпания на коже, мышечно-скелетные реакции (артралгии, миалгии), гепатобилиарные нарушения.

Целью прямого открытого исследования, проведенного в ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» явилась оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости препарата Бинафин® в лечении микоза ногтей.

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 70 лет с клинически установленным диагнозом микоза ногтей. Диагноз был подтвержден микроскопически в 100% случаев. Все больные подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- лечение антимикотиком системного действия за 3 мес. до начала исследования;
- наличие кожных заболеваний (псориаз, красный плоский лишай, экзема);
- наличие сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, нарушения кровообращения в нижних конечностях, заболевания печени, почек, заболевания органов желудочно-кишечного тракта в стадии обострения;
- беременность и кормление грудью.

До начала лечения препаратом Бинафин® и через 3 мес. (в динамике лечения) пациентам проводилось исследование печеночных маркеров, характеризующих функциональное состояние печени. Биохимические тесты включали в себя определение в крови уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина.

Больной мог быть досрочно выведен из исследования по причинам:

- наличия клинически значимых нежелательных явлений;
- несоответствия требуемым критериям продолжения исследования;
- неявки на очередной визит к врачу-исследователю.

Эффективность препарата Бинафин® оценивалась клинически с интервалом 1 раз в месяц: до начала лечения, в процессе лечения (через 4, 8, 12, 24 нед.) и лабораторно (микроскопическое исследование на грибы) по окончании лечения (от 3 до 5 мес.) и через 24 недели.

Под наблюдением находились 30 больных (17 женщин, 13 мужчин) микозом ногтей стоп/кистей. Препарат Бинафин® назначали в дозе 250 мг (одна таблетка) один раз в день ежедневно в течение 3—5 мес.

В процессе лечения (через 1 и 3 мес.) выбыли из наблюдения 3 человека по причине неявки на очередной визит к врачу.

Клиническая характеристика обследованных больных

Большая часть больных страдала микозом ногтей свыше 10 лет (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 48 лет: в возрасте 27—40 лет было 8 больных, 41—50 лет — 11 больных, 57—70 лет — 11 больных. У большей части больных (табл. 2) диагностировано множественное поражение ногтей с вовлечением матрикса в виде гипертрофической, нормотрофической или смешанной форм онихомикоза (рис. 1).

Таблица 1
Распределение больных по длительности заболевания

Длительность заболевания	Число больных
1 мес. — 1 год	5
2—5 лет	8
7—10 лет	3
10—30 лет	14

У 18 больных наблюдалось поражение гладкой кожи на стопах и/или кистях: шелушение разной интенсивности, гиперемия, инфильтрация, мацерация, трещины.

Эффективность препарата определялась по результатам клинического (улучшение состояния ногтевых пластин и кожи) и лабораторного (микроскопическое исследование на грибы) исследований (рис. 2).

Разрешение клинических проявлений на коже стоп/кистей наблюдалось через 4 нед. у 7 пациентов, через 8 нед. — у 6, через 10 нед. — у 1 и через 12 нед. — у 4. Здоровые ногтевые пластины на пальцах кистей отросли у 2 больных через 12 нед., у 1 — через 4 мес., что, вероятно, обусловлено медленным ростом ногтей (табл. 3). В течение 3 мес. получали Бинафин® 13 больных, 4 мес. — 9 больных, 5 мес. — 4 пациента. Один больной продолжал лечение препаратом Бинафин® на протяжении 8 мес. (3 мес. ежедневно, далее — через день, затем — 2 раза в неделю), что было обусловлено крайне медленным отрастанием ногтевых пластин. Десяти больным с гипертрофической формой онихомикоза проводилось комбинированное лечение, включавшее размягчение ногтей кератолитической мазью с последующей их чисткой и нанесением на ногтевое ложе крема Бинафин®.

Результаты клинического наблюдения больных показали, что через 12 нед. от начала лечения препаратом Бинафин® полное излечение наступило у 4 больных с площадью поражения ногтей менее 50%, через 24 нед. — у 21 больного с площадью поражения ногтей от 70 до 100%. У 2-х больных, получавших Бинафин® в течение 4 и 5 мес. соответствен-

Таблица 2

Распределение больных по клиническим формам

Распространенность поражения и клинические формы поражения ногтей	Число больных
Множественное поражение ногтей (4—15)	17
Единичное поражение ногтей (1—3)	13
Поражение ногтей с вовлечением матрикса	16
Поражение ногтей без вовлечения матрикса	14
Гипертрофическая форма	11
Нормотрофическая форма	14
Атрофическая форма	1
Смешанная форма	4



а



б



в

Рис. 1. Онихомикоз стоп: а — гипертрофическая форма поражения ногтей; б — нормотрофическая; в — смешанная



Рис. 2. Онихомикоз стоп: а — до лечения, б — после 24 нед. лечения (клиническое и микологическое излечение)

Таблица 3

Динамика клинических проявлений у больных онихомикозом в процессе лечения препаратом Бинафин® (n-число ногтевых пластин)

Локализация микоза	Продолжительность лечения		
	4 нед.	8 нед.	12 нед.
Поражение ногтей пальцев кистей (n = 3)	Отрастание здоровой ногтевой пластины на 20–30% (n = 3)	Отрастание здоровой ногтевой пластины на 50–70% (n = 3)	Отрастание здоровой ногтевой пластины на 100% (n = 2), 70% (n = 1)
Поражение ногтей пальцев стоп (n = 27)	Без изменений (n = 14), отрастание здоровой ногтевой пластины на 10% (n = 13)	Отрастание здоровой ногтевой пластины на 10–30% (n = 27)	Отрастание здоровой ногтевой пластины на 30–50% (n = 26), на 100% (n = 1)

но, полное излечение наступило через 32 нед. Таким образом, из 27 наблюдавшихся пациентов полное излечение достигнуто в подавляющем большинстве случаев — в течение 24 недель включительно — у 25 человек (92,6% излечения).

При дальнейшем наблюдении процент выздоровления увеличился, так как у оставшихся 2-х пациентов регистрировалось выраженное клиническое улучшение, хотя полного отрастания ногтевых пластин еще не было. Следовательно, при более медленном отрастании ногтей прием препарата Бинафин® целесообразно продолжать и далее.

Переносимость препарата Бинафин® у большинства больных была хорошей, за исключением одной пациентки, которая отмечала кратковременную потерю вкусовых ощущений.

Средние значения печеночных маркеров (АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ, уровень билирубина), характеризующих функциональное состояние печени до лечения, в динамике наблюдения и по окончании курса терапии препаратом Бинафин® были в пределах нор-

мы и достоверно не изменялись. До лечения: АсАТ $20,7 \pm 8,1$ МЕ/л; АлАТ $22,7 \pm 10,8$ МЕ/л; ГГТ $38,1 \pm 9,7$ МЕ/л; ЩФ $143 \pm 38,5$ МЕ/л; по окончании терапии — соответственно $23,8 \pm 6,2$; $23,6 \pm 7,7$; $36,9 \pm 9,5$ МЕ/л; $135,4 \pm 37,0$ МЕ/л. Уровень общего билирубина в крови до лечения был $15,2 \pm 5,8$ мкмоль/л; после лечения — $13,9 \pm 4,2$ мкмоль/л.

Таким образом, длительный прием препарата Бинафин® не оказывал неблагоприятного влияния на функциональное состояние печени.

Выводы

1. Препарат Бинафин® таблетки (МНН: тербинафин) производства компании «Shreya Life Sciences» обладает доказанным противогрибковым действием и эффективен при лечении микоза ногтей стоп и кистей.

2. Препарат Бинафин® отличается хорошей переносимостью (100%) и отсутствием побочных/неблагоприятных эффектов в большинстве наблюдений (96%).

Литература

1. Cham PM, Chen SC, Grill JP, Warshaw EM. Validity of self-reported nail counts in patients with onychomycosis: A retrospective pilot analysis. J Am Acad Dermatol. 2008. Jan; 58(1): 136—41.
2. Ginter-Hanselmayer G. Dermatomycosis with epidemic proportions: Tinea capitis and onychomycosis. Wien Med Wochenschr. 2007; 157(19—20). 511—6.
3. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Wateel GN. et al. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists offices in Ontario, Canada multicenter survey of 2001 patients. Int J Dermatol. 1997 Oct; 36 (10): 783—7.
4. Vender RB, Lynde CW, Poulin Y. Prevalence and epidemiology of onychomycosis. J Cutan Med Surg. 2006. Dec; 10 Suppl 2: 28—33.
5. Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П., Богомолова Т.С. и др. Пробл. мед. микол. 2009; 11: 2: 14—18.
6. Сергеев А.Ю., Жарикова Н.Е., Сергеев Ю.В., Маликов В.Е. Современная этиология онихомикоза в России. I съезд микологов России: Тезисы докладов. М. 2002; 13: 340.
7. Ioannidou DJ, Maraki S, Krasagakis SK, Tosca A, Tselentis Y. The epidemiology of onychomycoses in Crete, Greece, between 1992 and 2001. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006. Feb; 20 (2): 170—4.
8. Koussidou T, Devliotou-Panagiotidou D, Karakatsanis G, Minas A, Mourellou O, Samara K. Onychomycosis in Northern Greece during 1994—1998. Mycoses. 2002 Feb; 45 (1—2): 29—37.
9. Kasai T. 1997 Epidemiological survey of dermatophytoses in Japan. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2001; 42 (1): 11—8.
10. Eckhard M, Lengler A, Liersch J, Bretzel RG, Mayer P. Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus — results of two independent investigations. Mycoses. 2007; 50 Suppl 2: 14—9.
11. Saunte DM, Holgersen JB, Haedersdal M, Strauss G, Bitsch M, Svendsen OL, Arendrup MC, Svejgaard EL. Prevalence of toe nail onychomycosis in diabetic patients. Acta Derm Venereol. 2006; 86(5): 425—8.
12. Баткаев Э.А., Шапаренко М.В., Верхогляд И.В., Борисенко Г.Ю. Эффективность и безопасность Бинафина (тербинафин) в форме 1% крема в терапии дерматомикозов. Клин. дерматол. и венерол.: научно-практический журнал. 2004; 1: 77—79.
13. Юцковский А.Д., Кулагина Л.М., Березников А.М., Ивлева Е.С., Паулов О.М. Эпидемиологические особенности микозов в регионе Приморского края и терапевтическая эффективность тербинафина у больных онихомикозом. Рус. мед. журн. 2006; 14: 15: 1157—1159.
14. Верхогляд И.В. Фармакоэкономическая оценка антимикотиков группы тербинафина. Вестн. последипл. мед. образ. 2008; 2: 39—40.
15. Афонин А.В., Романенко Г.Ф., Петренко Л.А. К лечению онихомикоза Бинафином. Рос. журн. кожно- и венерич. болезней. 2005; 3: 44—45.
16. Романенко Г.Ф., Дорохина О.В. Эффективность применения крема Бинафин при микозе стоп. Лечащий врач. 2005; 5.
17. Романенко Г.Ф., Петренко Л.А., Афонин А.В. Эффективность Бинафина при онихомикозе. Клин. дерматол. и венерол. 2005; 1: 71—74.

ГРИБОК гладкой кожи кожных складок ногтей волос

ЛЕЧЕНИЕ и ПРОФИЛАКТИКА ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ

БИНАФИН

ТАБЛЕТКИ КРЕМ

- Онихомикоз
- Микозы стоп, голеней, тыловища
- Микозы волосистой части головы
- Разноцветный лишай

Нет грибка и нет проблем!

Эффективность подтверждена клиническими исследованиями

БИНАФИН ТЕРБИНАФИН 250 мг

БИНАФИН ТЕРБИНАФИН крем 1%

ДОСТУПНАЯ ЦЕНА НА ПРЕПАРАТ

Таблетки 250 мг №14
1% крем – туба 10 г.

SHREYA
LIFE SCIENCES
www.shreyalife.com

Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. П №014448701-2002. П №014448702-2002

О МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ АКНЕ

Ю.А. БЕЛЬКОВА, Д.Д. ПЕТРУНИН

About local administration of antibacterial drugs for acne therapy

YU.A. BELKOVA, D.D. PETRUNIN

Об авторах:

Ю.А. Белькова — ассистент кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», к.м.н
Д.Д. Петрунин — кафедра дерматовенерологии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

В обзоре обобщены и систематизированы накопленные в мировой научной литературе сведения, касающиеся роли *P. acnes* в патогенезе угрей, его микробиологии и антибактериальной резистентности, рассмотрены антибактериальные средства для наружной терапии угрей и рекомендации по их применению.

Ключевые слова: угри, *Propionibacterium acnes*, наружная антибактериальная терапия, резистентность к антибактериальным средствам.

The review summarizes and systematizes data accumulated in the world research literature, which are related to the role of *P. acnes* in the pathogenesis of acne, its microbiology and antibacterial resistance; it also examines antibacterial drugs for the external therapy of acne and recommendations for their use.

Key words: acne, *Propionibacterium acnes*, external antibacterial therapy, resistance to antibacterial drugs.

Согласно литературным данным до 80% лиц в возрасте от 12 до 25 лет вне зависимости от пола, расы и этнической принадлежности имеют угревые высыпания [1, 2]. Возникнув в подростковом периоде, в 50% случаев заболевание приобретает хронический рецидивирующий характер [3, 4]. Поскольку колонизация *Propionibacterium acnes* считается одним из факторов, способствующих хронизации процесса [5], вопрос о возможности использования антибактериальных препаратов в терапии угрей является крайне актуальным.

Роль *P. acnes* в патогенезе угревой сыпи

Согласно современным представлениям возникновение угрей происходит в результате взаимодействия нескольких патогенетических механизмов:

- андрогенная гиперстимуляция функции сальных желез и/или повышенная чувствительность сальных желез к андрогенам, сопровождающаяся увеличением продукции и изменением состава кожного сала;
- фолликулярный гиперкератоз, приводящий к закупорке выводных протоков сальных желез,

что нарушает эвакуацию кожного сала и создает условия для колонизации микроорганизмами, преимущественно *P. acnes*;

- рост и размножение в сально-волосяных фолликулах микроорганизмов, вызывающих и поддерживающих воспалительную реакцию, что ведет к повреждению и разрушению стенки сальной железы с выходом ее содержимого в дерму и формированием папулопустулезных и узловато-кистозных элементов [6—8].

Хотя участие *P. acnes* в патогенезе угрей в настоящее время не вызывает сомнений, степень значимости обусловленных данным микроорганизмом патологических изменений в сравнении с другими звеньями патогенеза до конца не определена.

P. acnes является грамположительной анаэробной бактерией, входящей в состав резидентной микрофлоры кожи. Известно, что увеличение популяции данных бактерий в составе микробиоценоза кожи в пубертатном периоде сопровождается усилением продукции кожного сала и совпадает по времени с дебютом угревой болезни. В то же время взаимосвязь количества колонизирующих кожу штаммов микроорганизма и степени тяжести угревой болезни отсутствует [2, 9, 10, 11], колонизация *P. acnes* отмечается и у здоровых лиц, а увеличение популяции не является предикторным фактором развития заболевания [2, 12]. Более того, *P. acnes*

удается выделить с поверхности кожных покровов далеко не у всех лиц, страдающих акне [13].

Предположение об этиологической роли *P. acnes* в развитии угрей впервые возникло в 1963 г., когда было показано, что введение жизнеспособных штаммов микроорганизма в стерильные кисты сопровождается появлением воспалительной реакции [14]. Мертвые бактерии подобных изменений не вызывали [2]. Полная расшифровка генома *P. acnes* в 2004 г. позволила получить дополнительные сведения о роли данного микроорганизма в этиологии акне [15].

Как известно, в основе появления угревых элементов лежит процесс микрокомедоногенеза. *P. acnes* напрямую не участвует в формировании комедонов, хотя, согласно последним данным, выделяемый ими полимер гликокаликса может усиливать адгезию кераноцитов, внося свой вклад в процесс комедоногенеза [16]. Колонизировав измененные фолликулы, пропионобактерии провоцируют возникновение воспалительной реакции. Если стенка вовлеченного фолликула остается интактной, а инфильтративные процессы локализованы в дерме, формируется папула. При инфильтрации нейтрофилами происходит разрыв стенок фолликула, содержимое которого проникает в дерму, формируется пустула или узел, воспалительная реакция нарастает [17, 18]. Следовательно, этиологическая роль *P. acnes* наиболее значима в развитии воспалительных форм акне, таких как папулопустулезные и конглобатные угри.

Воспалительная реакция при угревой сыпи возникает как проявление иммунного ответа организма на колонизацию пропионобактериями и имеет многофакторный характер. *P. acnes* выделяет ряд ферментов, в частности триглицериллипазу, которая расщепляет липиды кожного сала до свободных жирных кислот. Последние оказывают раздражающее воздействие на стенки фолликула и дерму [14], вызывают сдвиг pH кожи в щелочную сторону, что ведет к уменьшению бактериостатических свойств кожного сала и в сочетании с усилением адгезии бактерий, в том числе патогенных, способствуют колонизации ими сально-волосяных фолликулов [19].

Размножение *P. acnes* в условиях микрокомедоногенеза сопровождается продукцией цитокинов и других провоспалительных веществ. Так, пептидогликан — полисахарид клеточной стенки микроорганизма, взаимодействуя с мембранным гликозилфосфатидилинозитолсвязанным белком, экспрессированным на поверхности клеток миелоидного ряда, стимулирует продукцию и высвобождение макрофагами интерлейкинов-1, -8, -12 и фактора некроза опухоли- α . Воспалительные цитокины в свою очередь запускают сигнальный каскад активации нуклеарного фактора каппа В (NF κ B) путем взаимодействия с TOLL-подобными рецепторами 2-го типа [20, 21], что в корне отличается от механизмов воз-

никновения воспалительной реакции при классическом инфекционном процессе. Кроме того, цитокины способны индуцировать синтез металлопротеиназ, разрушающих матрикс дермы [22]. *P. acnes* высвобождают и активируют хемоаттрактанты, в том числе С5а, которые в сочетании с интерлейкином-8 и фактором некроза опухоли- α привлекают нейтрофилы, лимфоциты и моноциты в область фолликула с формированием перифолликулярного инфильтрата. Необходимо также отметить, что фагоцитоз пропионобактерий клетками иммунной системы является неполным и не препятствует реализации их патогенных свойств [23].

Учитывая процессы, лежащие в основе воспалительной реакции, ее выраженность при угрях связана не столько с особым штаммом микроорганизма или степенью бактериальной обсемененности, сколько с характером ответа иммунной системы пациента, что объясняет вариации в течение заболевания и склонность к его хронизации у отдельных лиц [13, 23]. Хотя *P. acnes* не является облигатным патогеном, а угри — классическим инфекционным процессом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии снижения количества колонизирующих кожу штаммов микроорганизма на течение заболевания [2, 12].

Место *P. acnes* в микробиоценозе кожных покровов больных, имеющих угревую сыпь

Кожные покровы и просвет фолликулов пациентов, имеющих угревую сыпь, колонизированы широким спектром микроорганизмов, количественный и качественный состав которых отличается от такового у здоровых лиц [24]. В то время как этиологическая роль *P. acnes* в развитии заболевания не вызывает сомнений, участие в патологическом процессе других бактерий остается неподтвержденным [13] или является следствием вторичного инфицирования (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*).

Оценка степени значимости отдельных представителей микрофлоры кожи в развитии угрей осложняется отсутствием единой методологии, а также техническими сложностями в работе с клиническими образцами, что ограничивает количество подобных исследований. Изучение микробиоценоза кожи у относительно здоровых лиц, которые могли бы составить группу сравнения, считается нецелесообразным в рутинной практике [25].

Выделение и идентификацию *P. acnes* проводят с помощью стандартных методик работы с анаэробными микроорганизмами. Референтным методом определения чувствительности к антибактериальным препаратам является метод двойных серийных разведений в агаре. Интерпретация результатов осуществляется в соответствии с критериями, приведенными в рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов США (The Clinical

and Laboratory Standards Institute, CLSI) [26] и Европейского комитета по определению чувствительности к антибактериальным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [27]. Необходимо отметить, что в связи с выраженной вариабельностью концентрации антибиотиков в просвете фолликулов как при системном, так и при местном применении приведенные критерии являются относительными и не всегда коррелируют с результатами *in vivo*, которые считаются в настоящее время определяющими в вопросах клинической значимости выявленного уровня устойчивости *P. acnes* [12].

Большое значение имеет также техника забора клинического материала, поскольку именно она определяет его качество и репрезентативность. Наиболее простой метод забора — мазок с поверхности кожных покровов, обладает рядом существенных недостатков, таких как контаминация микрофлорой кожи и невозможность получить образцы из просвета фолликулов. Данный метод не позволяет также изолировать микроорганизмы, колонизирующие различные отделы фолликула, что крайне важно, учитывая вариации как их спектра, так и устойчивости представителей одних и тех же видов к антибактериальным препаратам [28].

Более информативным представляется забор клинического материала с использованием методики цианоакрилатной биопсии кожи, позволяющий изолированно выделять микроорганизмы из различных локусов, в том числе из просвета фолликулов, и оценивать степень их микробной обсемененности. Данный метод позволяет также оценить морфологическое и функциональное состояние фолликула. Методика заключается в нанесении на необработанную поверхность кожных покровов капли цианоакрилатного геля с последующим прижатием ее к поверхности кожи стерильным стеклянным цилиндром с фиксированной площадью основания

в течение 20 с. При первом выполнении процедуры полученный слепок содержит преимущественно микрофлору устья фолликула, ее повторение позволяет получить микроорганизмы из нижних отделов фолликула [29, 30].

Хотя отсутствие единообразия в методологии не позволяет провести прямых сравнений между результатами клинико-микробиологических исследований, доминирующая роль *P. acnes* в составе как нормальной микрофлоры кожи и сально-волосяных фолликулов, так и в микробиоценозе при угревой сыпи является очевидной [31]. Наибольший уровень колонизации *P. acnes* характерен для папулопустулезной формы акне, тогда как при абсцедирующих и конглобатных угрях качественный состав микрофлоры в элементах характеризуется выраженным разнообразием, что объясняется присоединением других представителей резидентной и транзиторной микрофлоры кожных покровов (табл. 1).

Схожие результаты были получены в другом исследовании микрофлоры кожи пациентов с угревой сыпью. Среди выделенных бактерий преобладали *P. acnes* (32,4%), доля других была значительно ниже: *S. aureus* (16,5%), *S. epidermidis* (10,1%), *Escherichia coli* (5,8%), *S. intermedius* (5%), *Streptococcus haemolyticus* (4,3%), *S. hominis* и *S. hyicus* (по 3,6%). При этом частота выделения одного микроорганизма не превышала 8,7%, в 32,5% случаев отмечались ассоциации двух, в 47,2% — трех и более микроорганизмов. Стерильными оказались 11,6% биопроб [33].

Учитывая доминирование *P. acnes* в микробиоценозе кожи пациентов с угрями, роль данного микроорганизма в этиологии заболевания, а также положительный клинический эффект при снижении степени колонизации им кожных покровов, применение антибактериальных препаратов при отдельных формах угревой сыпи считается этиологически и патогенетически обоснованным [2, 12]. В то же

Таблица 1

Качественный состав микрофлоры в элементах при различных формах угревой сыпи (% больных) [32]

Микрофлора	Клиническая форма				всего
	папулопустулезная	индуративная	абсцедирующая	конглобатная	
<i>P. acnes</i>	91,7	83,3	75	64,3	77,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	25	33,3	75	71,4	52,5
<i>S. aureus</i>	8,3	16,6	37,5	50	30
Дрожжеподобные грибы	8,3	0	25	21,4	15
<i>Corinebacterium</i> spp.	0	0	12,5	21,4	10
Неферментирующие грам-отрицательные палочки	0	0	12,5	14,4	7,5
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0	0	12,5	7,1	5
<i>Streptococcus viridans</i>	0	0	12,5	7,1	5

время, являясь представителем нормальной микрофлоры, *P. acnes* обладает рядом физиологических функций и заполняет биологическую нишу, освоение которой может привести к повышению риска колонизации кожи патогенными бактериями. В связи с этим тотальная эрадикация *P. acnes* с поверхности кожных покровов в настоящее время рассматривается как нецелесообразная.

Антибиотикорезистентность *P. acnes* и ее клиническая значимость

Целью антибактериальной терапии при угрях считается достижение положительного клинического эффекта, проявляющегося снижением степени выраженности потенцируемого *P. acnes* воспалительного процесса, что во многом связывают с уменьшением популяции колонизирующих кожные покровы штаммов микроорганизма [12]. Одной из потенциальных причин неэффективности антибактериальной терапии угревой сыпи является развитие у пропионобактерий антибиотикорезистентности.

Первое сообщение об устойчивых штаммах *P. acnes* появилось в 1979 г. в США, однако данный факт сочли клинически незначимым [34]. Внедрение в широкую практику местных форм эритромицина и клиндамицина в 80-е годы прошлого века сопровождалось увеличением частоты выявления резистентных штаммов микроорганизма. К концу 1980-х — началу 1990-х гг. как в США, так и в других странах мира были отмечены полирезистентные штаммы *P. acnes* [35]. За период 1991—1997 гг. количество пациентов с угревой болезнью, колонизированных резистентными штаммами *P. acnes*, в Великобритании увеличилось в 2 раза, достигнув 60% [36]. К 2003 г. частота выявления устойчивых штаммов микроорганизма на территории Европы достигла 50% для клиндамицина и эритромицина и 20% для тетрациклина [37].

По мнению специалистов, основными причинами роста резистентности являются как размножение циркулирующих устойчивых штаммов микроорганизма, так и селекция новых на фоне терапии, что подтверждается корреляцией устойчивости в регионе с частотой использования в нем антимикробных препаратов [37]. Необходимо также учитывать, что применение антибиотиков в терапии угрей может приводить к селекции устойчивости не только *P. acnes*, но и других представителей микрофлоры кожи [38].

Данные об антибиотикорезистентности *P. acnes* характеризуются выраженной вариабельностью как для разных стран, так и в пределах одной страны, что, по мнению экспертов, связано с региональными различиями в практике антибиотикотерапии, а также в методологии получения и тестирования изолятов. Так, в ходе одного из исследований наиболее высокий (83%) уровень устойчивости *P. acnes*

отмечался в Хорватии, в Италии данный показатель был несколько ниже (60%), в Великобритании — значительно ниже (7%), в то время как на территории Нидерландов штаммов микроорганизма, устойчивых к протестированным антибиотикам, выявлено не было [39]. По результатам другой работы, наиболее низкая частота носительства устойчивых хотя бы к одному антибактериальному препарату штаммов *P. acnes* отмечалась в Венгрии (51%), наиболее высокая — в Италии (94%). Ассоциированная устойчивость к клиндамицину и эритромицину наиболее часто встречалась в Испании (91%), к тетрациклину — в Великобритании (26,4%), тогда как в Италии и Венгрии не было отмечено устойчивых к тетрациклину штаммов. Необходимо подчеркнуть, что в 41—86% случаев резистентные штаммы пропионобактерий выделялись с кожных покровов лиц, ранее не получивших антибактериальную терапию по поводу угревой болезни, но находившихся в контакте с пациентами, получавшими ее [37].

Анализ данных об антибиотикорезистентности позволил выявить четкую закономерность в виде более высокого уровня устойчивости *P. acnes*, выделенных у пациентов с угрями, к препаратам, длительно и широко применявшимся в лечении данного заболевания. Так, по результатам исследования, охватывавшего 13 стран Европы и включавшего 304 штамма *P. acnes*, выделенных из различных локусов, в том числе с поверхности кожных покровов (77 изолятов), уровень устойчивости к эритромицину составлял 17,1%, клиндамицину — 15,1%, тетрациклину — 2,6% при 100% чувствительности к бензилпенициллину, ванкомицину и линезолиду [39]. Фенотипы резистентности тестируемых штаммов представлены в табл. 2. Ассоциированная устойчивость пропионобактерий широко распространена, в отдельных случаях отмечается полирезистентность [36, 40]. Так, из 171 штамма, выделенного у пациентов с угревой сыпью, 71% обладал устойчивостью к двум препаратам, 8% — к трем антибиотикам и более [40].

В ходе исследования, выполненного в Японии и включавшего 32 изолята *P. acnes*, 8 обладали устойчивостью к эритромицину и клиндамицину (минимальная подавляющая концентрация 8—16 и 32—64 мг/мл соответственно), но сохраняли чувствительность к β -лактамам, цефалоспорином и хлорамфениколу [41], тогда как в другом проекте из 48 изолятов 5 (10,4%) проявляли устойчивость к эритромицину и кларитромицину, причем 4 (8,3%) из них были также устойчивы к клиндамицину и джозамицину [42].

По результатам отечественного исследования, выполненного в 2009 г. и включавшего 45 штаммов *P. acnes*, выделенных у пациентов с угревой болезнью, более 45% изолятов обладали устойчивостью к антибактериальным препаратам. Наибольшую активность в отношении тестируемых изолятов

Таблица 2

Фенотипы резистентности *P. acnes* к антибактериальным препаратам различных классов

Фенотипы резистентности	E. Eady и соавт., 1993 [40]		C. Oprica, C.F. Nord, 2005 [39]	
	Абс.	%	Абс.	%
Клиндамицин	0	0	32	35,9
Тетрациклины	40	23,4	5	5,6
Триметоприм	21	12,3	0	0
Эритромицин	28	16,4	37	41,5
Клиндамицин + эритромицин	64	37,4	12	13,4
Тетрациклины + эритромицин	4	2,3	1	1,1
Триметоприм + эритромицин	5	2,9	0	0
Клиндамицин + тетрациклины + эритромицин	7	4,1	2	2,2
Клиндамицин + триметоприм + эритромицин	2	1,2	0	0

сохраняли эритромицин, к которому были чувствительны 53,3% штаммов, и клиндамицин — 51,1%, тогда как для тетрациклинов этот показатель был значительно ниже: тетрациклин — 31,1%, доксициклин — 28,8% [33].

Несмотря на вариабельность устойчивости *P. acnes* в различных географических регионах, общей тенденцией является ее постоянный рост, поддерживаемый селективным давлением антибиотиков. Так, обследование 4274 пациентов за период 1991—2000 гг. показало увеличение частоты выявления резистентных штаммов микроорганизма с 34,5 до 55,5% [43]. У отдельных пациентов с угревой болезнью выявлена колонизация штаммами, минимальная подавляющая концентрация которых к эритромицину достигает 2048 мкг/мл, что в 32 000 раз превышает данный показатель для чувствительных изолятов [44]. Одной из причин столь выраженного увеличения уровня устойчивости может являться способность *P. acnes* к формированию биопленок [14], защищающих входящие в их состав микроорганизмы от агрессивных воздействий.

В то же время с клинической точки зрения понятие об устойчивости *P. acnes* является относительным в связи с выраженной вариабельностью концентрации антибиотика в просвете волосяного фолликула, что не позволяет оценить влияние, оказываемое препаратом на микроорганизм. Единственным доступным методом оценки значимости уровня устойчивости *P. acnes* является сопоставление результатов лабораторных исследований с клиническими исходами терапии [12, 35]. Однако помимо резистентности неэффективности антибактериальной терапии угревой сыпи может быть связана с неадекватным режимом дозирования, недостаточной длительностью терапии, низкой комплаентностью, высокой секрецией кожного сала (более 2,5 мкг/см²

в 1 мин.) и наличием в локусе поражения других микроорганизмов, устойчивых к применяемому препарату [45]. При классической инфекции резистентность является облигатным предиктором клинической неэффективности. В случае с акне эта зависимость не столь очевидна. Так, в отдельных случаях использование высоких доз эритромицина и клиндамицина местно позволяло преодолеть подтвержденную устойчивость *P. acnes* к указанным препаратам и добиться положительного клинического эффекта [46].

Выраженная субъективность оценки степени клинической значимости колонизации устойчивыми штаммами *P. acnes* при угрях приводит к большому количеству неясностей в данном вопросе, которые не могут быть разрешены с использованием доступных в настоящее время результатов клинических исследований в связи с большим количеством сопровождающих их ограничений [46]:

- отсутствие в ряде исследований полного терапевтического анамнеза и, нередко, данных о текущем лечении пациентов не позволяет выявить связь между использованием антибиотиков и результатами бактериологического исследования;
- сопутствующая неантибактериальная терапия не позволяет провести изолированную оценку клинической эффективности антибиотикотерапии и степени влияния терапии на развитие антибиотикорезистентности;
- забор изолятов с одного участка кожных покровов, из одного фолликула и/или тестирование только одного из выделенных изолятов может быть нерепрезентативным в отношении видового состава микрофлоры и уровня ее резистентности;
- отсутствие объективных данных о концентрации антибактериальных препаратов в просвете

фолликула не позволяет определить дозу препарата, воздействующую на *P. acnes*;

- вариации в методологии забора образцов и их исследования не позволяют в полной мере сравнивать и обобщать результаты различных исследований.

Предпосылки к использованию антибактериальных препаратов в терапии угрей

Положительный клинический эффект антибактериальных препаратов в терапии угрей складывается из двух компонентов: антимикробного и противовоспалительного действия. Подтвержденная в клинических исследованиях потеря контроля над течением заболевания при развитии у *P. acnes* устойчивости к применявшейся антибактериальной терапии и восстановление контроля при смене препарата на активный доказывают значимую роль антимикробного эффекта в лечении угревой сыпи [47]. В настоящее время в терапии угрей наиболее широко применяются антибактериальные препараты группы макролидов, линкозамидов и тетрациклинов, оказывающие бактериостатическое, а также бензоилпероксид, оказывающий бактерицидное действие. Хотя уменьшение количества колонизирующих кожные покровы пропионобактерий сопровождается снижением степени вызванной ими воспалительной реакции, выраженность клинического улучшения не всегда коррелирует с антимикробным эффектом [2, 12].

Роль противовоспалительного действия антибиотиков в лечении угревой сыпи до конца не изучена, однако есть данные об эффективном использовании ряда препаратов при указанной нозологии в дозах, недостаточных для развития антимикробного эффекта [2]. Кроме того, применение антибиотиков, не обладающих противовоспалительным свойством, таких как пенициллины и цефалоспорины, в терапии акне не сопровождается положительной клинической динамикой [12].

Согласно имеющимся данным, противовоспалительный эффект той или иной степени выраженности отмечается у препаратов класса макролидов, линкозамидов и тетрациклинов, причем механизмы его развития могут быть различными (табл. 3). Тетрациклины подавляют хемотаксис лейкоцитов, снижают активность коллагеназы и металлопротеиназы [46], препятствуют формированию хронических гранулем [28] и развитию вторичной гиперпигментации [2, 46]. Эритромицин, клиндамицин и тетрациклин, даже в малых концентрациях, способны ингибировать продукцию липаз *P. acnes*, предотвращая образование свободных жирных кислот. Макролиды и тетрациклины дают иммуномодулирующий эффект, включающий прямое дозозависимое подавление митоза лимфоцитов и фагоцитоза, снижение секреции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкины-1 и -6, и увеличение секреции противовоспалительного цитокина интерлейкин-10 [2, 46].

Хотя до настоящего момента не известно, какой из компонентов действия антибактериальных препаратов является определяющим, очевидно, что наибольший эффект от их применения следует ожидать при воспалительных формах угревых высыпаний. Поскольку у большинства пациентов течение угревой болезни носит хронический характер с чередованием периодов обострения и ремиссии, современная концепция фармакотерапии заболевания предусматривает комплексный и стадийный подход к использованию лекарственных средств (табл. 4).

Как системные, так и местные антибактериальные препараты назначаются курсами при воспалительных формах угревой сыпи в период обострения. По достижении желаемого клинического эффекта терапию прекращают с возобновлением только в случае повторного обострения. Хотя длительность периодов между курсами не регламентирована, следует придерживаться политики минимизации частоты назначения антибактериальных препаратов,

Таблица 3

Потенциальные неантибактериальные эффекты антибиотиков при лечении угрей [46]

Механизм действия	Препараты
Подавление продукции <i>P. acnes</i> провоспалительных медиаторов	Макролиды, линкозамиды, тетрациклины
Ингибирование ферментов, разрушающих ткани организма (коллагеназы и металлопротеиназы)	Тетрациклины
Антиоксидантная активность	Тетрациклины (данные противоречивы)
Антипролиферативная активность	Эритромицин, для других антибиотиков данные противоречивы
Неспецифический иммуномодулирующий эффект	Макролиды, линкозамиды, тетрациклины
Модуляция клеточного иммунитета (снижение продукции цитокинов и др.)	Макролиды, линкозамиды, тетрациклины

Таблица 4

Алгоритм лечения угревой болезни в зависимости от степени тяжести [2, 12, с дополнениями]

Степень тяжести	Легкая		Средняя		Тяжелая
Форма	комедональная	папуло-пустулезная	папуло-пустулезная	нодулярная	нодулярная / конглобатная
Препараты выбора	Топический ретиноид	Топический антибактериальный препарат + Топический ретиноид	Пероральный антибактериальный препарат + Топический ретиноид ± Бензоилпероксид	Пероральный антибактериальный препарат + Топический ретиноид + Бензоилпероксид	Изотретиноин внутрь
Альтернативная терапия	Топический ретиноид/Азелаиновая кислота/Салициловая кислота	Альт. топический антибактериальный препарат + Альт. топический ретиноид/Азелаиновая кислота	Топический антибактериальный препарат + Топический ретиноид ± Бензоилпероксид	Изотретиноин внутрь/Пероральный антибактериальный препарат + Топический ретиноид + Бензоилпероксид/Азелаиновая кислота	Высокие дозы перорального антибактериального препарата + Топический ретиноид + Бензоилпероксид
Альтернативная терапия для небеременных женщин	Топический ретиноид	Топический антибактериальный препарат + Топический ретиноид	Гормональный препарат с антиандрогенной активностью + Топический ретиноид/Азелаиновая кислота ± Топический антибактериальный препарат	Гормональный препарат с антиандрогенной активностью + Топический ретиноид ± Пероральный антибактериальный препарат	Высокие дозы перорального антибактериального препарата + Топический ретиноид ± Топический антибактериальный препарат
Поддерживающая терапия	Топический ретиноид		Топический ретиноид ± Бензоилпероксид		

способствующей ограничению селекции антибиотикорезистентности. В периоды ремиссии следует продолжать неантибактериальную терапию в соответствии с формой и степенью тяжести патологического процесса. Для поддерживающей терапии применяются местные препараты ретиноидов третьего поколения (адапален, тазаротен), азелаиновой кислоты, средства лечебной косметики для проблемной кожи, а также системный прием витаминов Е и А, препаратов цинка, полиненасыщенных жирных кислот, фитотерапия и т. д. Подобная тактика позволяет эффективно контролировать течение заболевания и значительно снижает риск развития обострений у 60% пациентов [2, 12].

Местные антибактериальные препараты в терапии угревой сыпи

При нетяжелых формах угревых высыпаний использование антибактериальных препаратов

в виде местных форм считается предпочтительным, поскольку позволяет создать эффективные концентрации препаратов непосредственно в локусе поражения (табл. 5). Местное применение позволяет также снизить риск развития системных нежелательных лекарственных реакций и избежать селекции резистентности нормальной микрофлоры в других локусах.

Поскольку наружная монотерапия антибиотиками приводит к выраженной селекции резистентности пропионабактерий и иных микроорганизмов, колонизирующих эпидермис, целесообразно использование антибиотиков совместно с одним или несколькими средствами, способствующими преодолению резистентности *P. acnes*, параллельно либо в виде комбинированных лекарственных форм, что предпочтительно в силу более высокой комплаентности.

Так, была показана более высокая клиническая эффективность комбинации бензоилпероксида

Таблица 5

Факторы, оказывающие влияние на концентрацию антибактериального препарата в просвете фолликула при местном применении [46]

Фактор	Эффект
Путь введения	При местном применении создаются концентрации, в 100 раз и более превышающие таковые при системном введении
Путь проникновения в просвет фолликула	При местном применении антибиотик проникает в фолликул через устье против тока кожного сала и/или из дермы через стенку фолликула. Степень выраженности проникновения варьирует в зависимости от состояния фолликула, дермы и вида лекарственной формы
Размеры устья фолликула	Влияют на проникновение антибиотика в просвет фолликула
Степень выраженности гиперкератоза	Гиперкератоз может препятствовать проникновению антибиотика в просвет фолликула, а также его распределению
Уровень экскреции кожного сала	Повышение экскреции кожного сала приводит к снижению концентрации антибиотика
pH в полости фолликула	Влияет на стабильность и активность антибиотика
Содержание в полости фолликула воды и жиров	Влияет на распределение антибиотика в просвете фолликула
Стабильность антибиотика во внутренней среде фолликула (наличие ферментов и других агрессивных факторов)	Влияет на длительность эффекта антибиотика
Количество интактных кератиноцитов и клеток иммунной системы в просвете фолликула	Могут поглощать антибиотик, снижая его концентрацию в просвете фолликула
Воспалительный инфильтрат в дерме	Снижение концентрации антибиотика в связи со способностью препаратов, применяющихся в терапии угревой болезни, к накоплению в лейкоцитах
Лекарственная форма	Состав и свойства лекарственной формы для местного применения влияют на всасывание, проникновение и распределение препарата в просвете фолликула
Использование в комплексе с комедолитиками	Может увеличить проникновение и способствовать более равномерному распределению в просвете фолликула
Комплаентность	Низкая комплаентность приводит к непредсказуемому снижению концентрации антибиотика

с эритромицином и клиндамицином по сравнению с монотерапией указанными препаратами [9]. В частности, в ходе сравнительного исследования эффективности использования пяти режимов антибиотикотерапии, включавшего 649 пациентов с угрями, наибольшую эффективность продемонстрировала комбинация эритромицина с бензоилпероксидом [48]. Причем как одновременное, так и последовательное использование данных препаратов являлось одинаково эффективным [49, 50]. Кроме того, применение эритромицина и клиндамицина в комбинации с бензоилпероксидом сопровождалось значительным снижением частоты селекции резистентных штаммов *P. acnes* [50, 51].

Весьма перспективным представляется применение цинка в комбинированной терапии угрей в связи с широким спектром биологических эффектов, обуславливающих многофакторность его действия при угревой сыпи. Так, комбинация эритромицина с цинком обладает более высокой эффективностью при указанном заболевании [52], за счет бактери-

цидного воздействия на *P. acnes* [44], присущего цинку противовоспалительного эффекта и снижения частоты селекции устойчивых штаммов микроорганизма в процессе терапии [50].

Противовоспалительное действие цинка было продемонстрировано в ряде исследований. Известно, что одним из ключевых путей развития воспалительной реакции при угрях является стимуляция TLR-2 и -4 рецепторов кератиноцитов высококонсервативными молекулярными структурами (PAMPs — Pathogen-Associated Molecular Patterns) *P. acnes*, что приводит к активации фактора транскрипции NFκB и продукции провоспалительных цитокинов [21]. В исследовании, проведенном V. Jargousse и соавт., при помощи иммуногистохимического исследования культур клеток человеческих кератиноцитов и образцов кожи человека, подвергавшихся после обработки экстрактом *P. acnes* трехчасовой инкубации с солями цинка (1 мкг/мл), было продемонстрировано достоверное уменьшение экспрессии TLR-2 рецепторов, отсутствовавшее в контрольной

группе [53]. По-видимому, данный эффект является одним из механизмов, обуславливающих противовоспалительное действие цинка. Другой механизм противовоспалительного действия связан с ингибированием индуцибельной NO-синтазы кератиноцитов (iNOS) — фермента, ответственного за продукцию кератиноцитами оксида азота. Активность iNOS при акне повышена, что приводит к выработке больших количеств NO. Последний в свою очередь взаимодействует с супероксид анионом (O_2^-), что приводит к образованию пероксинитрита ($ONOO^-$) — цитотоксического агента, вызывающего повреждение тканей и воспаление [54]. J. Yamaoka и соавт. было продемонстрировано, что ионы цинка *in vitro* ингибируют стимулированную фактором некроза опухоли α и интерфероном γ экспрессию iNOS кератиноцитами [55], что детерминирует противовоспалительный эффект. Наконец, продемонстрирована способность цинка подавлять дегрануляцию тучных клеток и базофилов и, таким образом, секрецию гистамина, являющегося важнейшим медиатором воспалительного ответа [56—58].

Очень важным свойством цинка в лечении угрей является прямой антибактериальный эффект и способность преодолевать резистентность *P. acnes* к антибиотикам, что обуславливает синергизм действия при совместном применении цинка с антибактериальными средствами. Так, в исследованиях B. Dreno и соавт. [59] и K.T. Holland и соавт. [60] было продемонстрировано, что совместное применение цинка с эритромицином приводит к успешной элиминации эритромицинрезистентных *P. acnes*. При этом было показано, что добавление 300 мкг/мл цинка к 1000 мкг/мл эритромицина способно эффективно подавлять рост резистентных к данному антибиотику штаммов *P. acnes* [60].

В ряде исследований был также показан эпителизирующий эффект цинка при местном применении. В частности, его использование приводило к ускорению заживления язв голени [61, 62, 63]. Положительный эффект применения цинка при акне обусловлен также ингибированием фермента 5α -редуктазы, которая конвертирует тестостерон в биологически активный метаболит дигидротестостерон, оказывающий выраженное стимулирующее действие на продукцию кожного сала сальными железами [64—66].

В этом контексте интересной представляется комбинация эритромицина (4%) и цинка ацетата 1,2%, реализованная в лосьоне Зинерит. Данный препарат предназначен для местного применения при папулопустулезной форме угревых высыпаний, снабжен удобным аппликатором, что облегчает его нанесение пациентам, отличается косметической приемлемостью. С целью уменьшения потенциального раздражения и сухости в состав лосьона введен диизопропил себакат, оказывающий смягчающее действие.

В ряде клинических исследований доказана высокая клиническая эффективность препарата. Так, было продемонстрировано, что Зинерит по эффективности значительно превосходит местные формы эритромицина и клиндамицина [52, 67, 68] и системный прием миноциклина в дозе 50 мг 2 раза в день [69]. Помимо этого, в двойном слепом контролируемом исследовании, проведенном C. Piérard-Franchimont и соавт. [70], продемонстрирована себосупрессивная активность Зинерита: уменьшение продукции кожного сала составило в среднем 20%.

Основной эффект местной антибактериальной терапии отмечается на фоне ее применения, что обусловлено локальным характером противовоспалительного действия, а также восстановлением популяции *P. acnes* при исчезновении ограничивающего их размножение противомикробного воздействия. Кратковременность остаточного эффекта после отмены местной антибиотикотерапии диктует ее применение исключительно как средства купирования обострений акне [12]. При этом местная терапия не уступает по эффективности системной [48], что позволяет считать ее предпочтительной при легкой и средней степени тяжести заболевания [2, 12].

В то же время местная терапия является значимым фактором селекции антибиотикорезистентности в зоне нанесения препарата, в связи с чем рекомендуется придерживаться следующих правил при ее проведении:

1) применение антибиотиков должно быть ограничено воспалительными формами угревых высыпаний [49];

2) средняя длительность терапии составляет 6—8 нед., максимальная не должна превышать 12 нед. [2, 12, 50];

3) по достижении желаемого эффекта, а также при отсутствии или недостаточной эффективности антибактериальной терапии в течение 6—8 нед. ее следует прекратить [2, 50];

4) антибиотики не должны применяться в качестве поддерживающей терапии [12];

5) при повторном курсе предпочтительно назначать ранее использовавшийся препарат, если не зафиксирована его неэффективность [49];

6) следует избегать ротации антибиотиков в терапии угрей [49];

7) при угревых высыпаниях легкой и средней степени тяжести предпочтительно использовать местные антибиотики [2];

8) при среднетяжелой и тяжелой формах угрей, неэффективности предшествующей местной антибактериальной терапии, а также при большой распространенности поражений предпочтительно использовать системную антибактериальную терапию [12];

9) не рекомендуется одновременное применение местных и системных антибактериальных препаратов, особенно относящихся к разным классам [49];

10) местные антибиотики следует использовать только в комбинации с бензоилпероксидом или цинком для снижения риска селекции резистентности [49].

Заключение

Местные антибактериальные препараты являются важным компонентом терапии воспалительных форм угрей в период обострения. Высокая эффективность данных средств позволяет считать их препаратами выбора при легкой и средней степени тяжести заболевания. Комбинация антибиотиков с цинком или бензоилпероксидом значимо снижает риск селекции резистентных штаммов бактерий, колонизирующих кожные покровы, и повышает эффективность терапии, в связи с чем является предпочтительной.

Литература

- Musumeci M.L., Schlecht K., West D.P., West L.E., Innocenzi D., Micali G. Topical treatment of acne vulgaris. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2005; 140: 713–22.
- Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., Dreno B., Finlay A., Leyden J.J., et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(1 Suppl): S1–37.
- Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A., Cantrell W.C., Wang W., Foster K.W., et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 56–9.
- Poli F., Pernet A.M., Verschoore M. Epidemiological study on adult acne. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: AB13.
- Till A.E., Goulden V., Cunliffe W.J., Holland K.T. The cutaneous microflora of adolescent, persistent and late-onset acne patients does not differ. *Br J Dermatol* 2000; 142: 885–92.
- Аласкевич В.Л. Акне вульгарные и розовые. НГМА, 2003.
- Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология. Атлас-справочник. М.: Практика, 1999: 3–11.
- Jappe U., Igham E., Henwood J., Holland K.T. Propionibacterium acne and inflammation in acne: P. acnes has T-cell mitogenic activity. *Br J Dermatol* 2002; 146: 202–9.
- Webster G.F., Graber E.M. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27(3): 183–7.
- Cogen A.L., Nizet V., Gallo R.L. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol* 2008; 158: 442–55.
- Cove J.H., Cunliffe W.J., Holland K.T. Acne vulgaris: is the bacterial population size significant? *Br J Dermatol* 1980; 102: 277–80.
- Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dréno B., Kang S., Leyden J.J., et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(5 Suppl): S1–50.
- Bek-Thomsen M., Lomholt H.B., Kilian M. Acne is not associated with yet-uncultured bacteria. *J Clin Microbiol* 2008; 46(10): 3355–60.
- Coenye T., Peeters E., Nelis H.J. Biofilm formation by Propionibacterium acnes is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Res Microbiol* 2007; 158(4): 386–92.
- Bruggemann H., Henne A., Hoster F., Liesegang H., Wiezer A., Strittmatter A., et al. The complete genome sequence of Propionibacterium acnes, a commensal of human skin. *Science* 2004; 305(5684): 671–3.
- Burkhart C.G., Burkhart C.N. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: Propionibacterium acnes biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(4): 722–4.
- Karvonen S.L., Rasanen L., Cunliffe W.J., Holland K.T., Karvonen J., Reunala T. Delayed hypersensitivity to Propionibacterium acnes in patients with severe nodular acne and acne fulminans. *Dermatology* 1994; 189: 344–9.
- Puhvel S.M., Amirian D., Weintraub J., Reisner R.M. Lymphocyte transformation in subjects with nodulocystic acne. *Br J Dermatol* 1977; 97: 205–11.
- Nakatsui T., Kao M.C., Fang J.Y., Zouboulis C.C., Zhang L., Gallo R.L., et al. Antimicrobial property of lauric acid against Propionibacterium acnes: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2009; 129(10): 2480–8.
- Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., Takeuchi O., Uematsu S., Legaspi A.J., et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 1535–41.
- Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C., Jarrousse V., Quereux G., Khammari A., et al. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1105–13.
- Kang S., Cho S., Chung J.H., Hammerberg C., Fisher G.J., Voorhees J.J. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol* 2005; 166: 1691–9.
- Leyden J.J. The evolving role of Propionibacterium acnes in acne. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20(3): 139–43.
- Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А., Багмет А.Н., Шаповалова О.В. Микробиоценоз кожи у больных угревой болезнью и пути его коррекции. Украинский журнал дерматол., венерол., косметол. 2003; 1: 43–7.
- Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04 от 04.03.2004.
- M11-A7 Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria. CLSI Approved Standard. Seventh Edition, 2007.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 1.0. December 2009.
- Simpson N. Antibiotics in acne: time for a rethink. *Br J Dermatol* 2001; 144(2): 225–7.
- Holland K.T., Roberts C.D. A technique for sampling microorganisms from the pilo-sebaceous ducts. *J Appl Bacteriol* 1974; 37(3): 289–96.
- Mills O.H. Jr., Kligman A.M. The follicular biopsy. *Dermatologica* 1983; 167(2): 57–63.
- Leening J.P., Holland K.T., Cunliffe W.J. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118: 203–8.
- Потекаев Н.Н., Шугнина Е.А., Анфимова Н.А. Состав микрофлоры в элементах угревой сыпи и эффективность наружной антибактериальной терапии больных акне. *Клин. дерматол. и венерол.* 2006; 2: 80–2.
- Рахманова С.Н., Юцковский А.Д., Накорякова Л.Ф. Чувствительность микрофлоры кожи к антибиотикам у пациентов с угревой болезнью. Тихоокеанский медицинский журнал 2009; 1: 92–4.
- Crawford W.W., Crawford I.P., Stoughton R.B., Cornell R.C. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in corynebacterium acnes. *J Invest Dermatol* 1979; 72: 187–90.
- Eady E.A., Gloorb M., Leyden J.J. Propionibacterium acnes Resistance: A Worldwide Problem. *Dermatology* 2003; 206: 54–6.
- Eady E.A. Bacterial resistance in acne. *Dermatology* 1998; 196: 59–66.
- Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E., Coates P., Cunliffe W.J., Bettoli V., et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467–78.
- Dréno B., Bettoli V., Ochsendorf F., Layton A., Mobacken H., Degreef H., European Expert Group on Oral Antibiotics in Acne. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 2004; 14(6): 391–9.
- Oprica C., Nord CE, ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(3): 204–13.
- Eady E.A., Jones C.E., Tipper J.L., Cove J.H., Cunliffe W.J., Layton A.M. Antibiotic resistant propionibacteria in acne: need for policies to modify antibiotic usage. *BMJ* 1993; 306(6877): 555–6.

41. Sugita T., Miyamoto M., Tsuboi R., Takatori K., Ikeda R., Nishikawa A. In vitro activities of azole antifungal agents against *Propionibacterium* acnes isolated from patients with acne vulgaris. *Biol Pharm Bull* 2010; 33(1): 125–7.
42. Ishida N., Nakaminami H., Noguchi N., Kurokawa I., Nishijima S., Sasatsu M. Antimicrobial susceptibilities of *Propionibacterium* acnes isolated from patients with acne vulgaris. *Microbiol Immunol* 2008; 52(12): 621–4.
43. Coates P., Vyakrnam S., Eady E.A., Jones C.E., Cove J.H., Cunliffe W.J. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol* 2002; 146(5): 840–8.
44. Tan H.H. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris: comparative review and guide to selection. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(2): 79–84.
45. Nord C.E., Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium* acnes. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* 2006; 12(5–6): 207–10.
46. Eady E.A., Cove J.H., Layton A.M. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 813–31.
47. Eady E.A., Cove J.H., Holland K.T., Cunliffe W.J. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989; 121: 51–7.
48. Ozolins M., Eady E.A., Avery A., Cunliffe W.J., O'Neill C., Simpson N.B., et al. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess* 2005; 9(1): iii–212.
49. Leyden J.J. Antibiotic resistance in the topical treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2004; 73(6 Suppl): 6–10.
50. Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004; 64(21): 2389–97.
51. Cunliffe W.J., Holland K.T., Bojar R., Levy S.F. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 2002; 24(7): 1117–33.
52. Habbema L., Koopmans B., Menke H.E., Doornweerd S., De Boule K. A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *Br J Dermatol* 1989; 121(4): 497–502.
53. Jarrousse V., Castex-Rizzi N., Khammari A., Charveron M., Dréno B. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. *Eur J Dermatol* 2007; 17(6): 492–6.
54. Weller R. Nitric oxide—a newly discovered chemical transmitter in human skin. *Br J Dermatol* 1997; 137: 665–72.
55. Yamaoka J., Kume T., Akaike A., Miyachi Y. Suppressive effect of zinc ion on iNOS expression induced by interferon-gamma or tumor necrosis factor-alpha in murine keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2000; 23(1): 27–35.
56. Marone G., Columo A., De Paulis R., et al. Physiological concentrations of zinc inhibit the release of histamine from human basophils and lung mast cells. *Agents Actions* 1986; 18: 103–6.
57. Marone G., Findlay S.R., Lichtenstein L.M. Modulation of histamine release from human basophils in vitro in physiological concentrations of zinc. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 217: 292–8.
58. Mousli M., Gies J.P., Bertrand C., et al. The sensitivity to Zn²⁺ discriminates between typical and atypical mast cells. *Agents Actions* 1990; 30: 102–5.
59. Dreno B., Foulc P., Reynaud A., Moysse D., Habert H., Richet H. Effect of zinc gluconate on propionibacterium acnes resistance to erythromycin in patients with inflammatory acne: in vitro and in vivo study. *Eur J Dermatol* 2005; 15(3): 152–5.
60. Holland K.T., Bojar R.A., Cunliffe W.J., Cutcliffe A.G., Eady E.A., Farooq L., et al. The effect of zinc and erythromycin on the growth of erythromycin-resistant and erythromycin-sensitive isolates of *Propionibacterium* acnes: an in-vitro study. *Br J Dermatol* 1992; 126(5): 505–9.
61. Strömberg H., Ågren M.S. Topical zinc oxide treatment improves arterial and venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 1984; 111: 461–8.
62. Tenegrup I., et al. The effect of zinc and occlusion on the healing of open wounds. In: Mills C.F., Bremner I., Chester J.K., editors. *Proceedings of the Fifth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals*. Cambridge (UK): Commonwealth Agricultural Bureau; 1985. p. 87–9.
63. Rittenhouse T. The management of lower-extremity ulcers with zincsaline wet dressings versus normal saline wet dressings. *Adv Ther* 1996; 13: 88–94.
64. Sugimoto Y., Lopez-Solache I., Labrie F., et al. Cations inhibit specifically type I 5 α -reductase found in human skin. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 775–8.
65. Stamatiadis D., Bulteau-Portois M.C., Mowszowicz L. Inhibition of 5 α -reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol* 1988; 119: 627–32.
66. Demetree J.W., Safer L.F., Artis W.M. The effect of zinc on sebum secretion rate. *Arch Derm Venereol* 1980; 60: 166–9.
67. Schachner L., Pestana A., Kittles C. A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22 (3): 489–95.
68. Feucht C.L., Allen B.S., Chalker D.K., et al. Topical erythromycin with zinc in acne: a double-blind controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 483–91.
69. Stainforth J., MacDonald-Hull S.P., Papworth-Smith J.W., et al. A single-blind comparison of topical erythromycin/zinc lotion and oral minocycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 1993; 4:119–22.
70. Piérard-Franchimont C., Goffin V., Visser J.N., Jacoby H., Piérard G.E. A double-blind controlled evaluation of the sebosuppressive activity of topical erythromycin-zinc complex. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49(1–2): 57–60.

ТАМ, ГДЕ КТО-ТО ВИДИТ ПРИЧИНУ
ОТВЕРНУТЬСЯ ОТ МИРА,

МЫ ВИДИМ ВОЗМОЖНОСТЬ
ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТАМ
С УГРЕВОЙ СЫПЬЮ



**Видимые результаты
через две недели лечения**

- комбинация эритромицина и ацетата цинка



СЛУЧАЙ АКРОКЕРАТОЗА ПСОРИАЗИФОРМНОГО БАЗЕКСА

А.М. КАТХАНОВ, О.А. КАТХАНОВА, М.М. ТЛИШ

A case study of acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome)

A.M. KATKHANOV, O.A. KATKHANOVA, M.M. TLISH

Об авторах:

А.М. Катханов — кафедра дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар, д.м.н., профессор

О.А. Катханова — кафедра дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар, д.м.н.

М.М. Тлиш — кафедра дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар, к.м.н.

Представлены сведения об этиологии и патогенезе, клинике и лечении редкого облигатного паранеопластического дерматоза — синдрома Базекса.

Приводится собственное наблюдение авторов.

Ключевые слова: облигатные паранеоплазии, клинические проявления.

This article presents data about the etiology, pathogenesis, clinical course and methods of treatment for a rare obligate paraneoplastic dermatosis — the Bazex syndrome.

The authors share their own observations.

Key words: obligate borderline cancer, clinical manifestations.

Паранеоплазии представляют собой не онкологические заболевания, возникшие в результате опосредованного влияния опухоли на организм через обменные или другие процессы. Злокачественные новообразования, изменяя физиологические процессы в организме, приводят к накоплению в нем опухолевых антигенов и биологически активных веществ (факторов роста, гормонов, ферментов). Последние в свою очередь стимулируют прогрессирование злокачественного процесса и появление новых клинических симптомов. В структуре паранеопластических синдромов на долю кожных поражений приходится около 70%. Кожа, осуществляя непосредственную взаимосвязь организма и внешней среды, выступает, вероятно, как орган, наиболее активно реагирующий на все происходящие в нем изменения [1].

Проблема паранеоплазий кожи (ПНК) не теряет своей актуальности в связи с увеличением общего числа больных злокачественными новообразованиями внутренних органов, особенно в свете запоздалой диагностики онкопатологии. Дерматозы могут развиваться задолго до появления клинических симптомов опухолевого процесса, параллельно или вслед за ними и исчезать после радикального удаления опухоли, возникая заново при рецидиве или

метастазах. ПНК у онкологических больных весьма разнообразны по этиологии, частоте развития и клиническим проявлениям. На практике врачу-дерматовенерологу всегда необходимо оценить степень вероятности паранеопластического характера дерматоза [2]. В связи с этим наибольший практический интерес представляют классификации, построенные на онкологической значимости паранеопластических синдромов. Большинство авторов выделяют облигатные, факультативные и вероятные ПНК. Облигатные ПНК сопутствуют раку внутренних органов в 45—85% случаев, факультативные — сопровождают опухоли реже. При вероятных ПНК опухолевые процессы внутренних органов выявляются лишь в отдельных случаях [3].

Акрокератоз псориазиформный Базекса (АПБ) относится к облигатным паранеоплазиям, так как опухоли при данной патологии встречаются в 75—100% случаев. В наблюдениях за 113 больными АПБ установлено, что заболевание чаще (67%) предшествует возникновению опухоли, но может развиваться одновременно с ней (18%) или после ее появления (15%). В патогенезе АПБ определенное значение придается недостатку витамина А, продукции опухолью некоторых факторов роста, перекрестным реакциям между антигенами опухоли и эпидермиса или базальной мембраны, вегетативным и иммунным дисфункциям, метаболическим нарушениям и интоксикациям различного генеза [3, 4]. Чаще АПБ встречается у мужчин и сочетается с плоско-

клеточным раком верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта. Кожные изменения развиваются постепенно: вначале появляется застойная эритема с фиолетовым оттенком и шелушением на коже лица, ушных раковинах, затем на конечностях с локализацией в области кистей, стоп. Позже развиваются дистрофии ногтевых пластин, паронихии. Высыпания на коже лица имитируют красную волчанку, экзематиды, на кистях и стопах больше напоминают псориаз.

В зарубежной литературе чаще используется термин «синдром Базекса», объединяющий две нозологические формы [4]. Одна из них обозначается как собственно АПБ (идиопатический), описанный Базексом в 1965 г.; другая описывается как синдром Базекса—Дюпре—Кристола и представляет собой генетический синдром, включающий базальноклеточный рак кожи, фолликулярную атрофию, гипо- или гипертрихоз. К сожалению, несмотря на разночтение, термин этот закрепился и вносит определенную путаницу в трактовку различных по сути нозологических форм.

В связи с редкостью АПБ и наличием в отечественной литературе лишь единичных сообщений о данном дерматозе приводим собственное наблюдение.

Больной В., 61 год, пенсионер, с 10.10.2006 находился на стационарном лечении и обследовании в ревматологическом отделении 2-й многопрофильной больницы с диагнозом васкулит неясной этиологии (?). В связи с тем что в стационаре у больного последовательно появились высыпания на лице и кистях, а затем подверглись дистрофическим изменениям ногтевые пластины пальцев стоп, 29.10.06 его направили на консультацию на кафедру дерматовенерологии КГМУ для исключения кожной формы красной волчанки. При сборе анамнеза выяснилось, что 2 нед. назад у пациента на лице и правой ушной раковине появились 2 очага эритемы с небольшим шелушением. Спустя еще 5 дней аналогичный очаг развился на тыльной поверхности правой кисти, одновременно начали отслаиваться и видоизменяться ногтевые пластины обеих кистей. Больной предъявлял жалобы на умеренный зуд.

Объективно: на коже правой щеки в нижней трети имеется единичный очаг эритемы с незначительной инфильтрацией размером с двухрублевую монету насыщенно-красного цвета с ливидным оттенком, покрытый скудными чешуйками. Аналогичные единичные очаги располагаются в области правой ушной раковины и тыла левой кисти (рис. 1). Симптомы Бенье—Мещерского, «дамского каблука», Хачатуряна не определяются. Ногтевые пластины обеих стоп грязно-желтого цвета, деформированы, на отдельных пальцах лизированы или полностью разрушены (рис. 2). Кожа ногтевых валиков отека, гиперемирована, инфильтрирована,



Рис. 1. Эритематозные очаги на тыльной поверхности левой кисти



Рис. 2. Онихии и паронихии как проявления акрокератозапсориазиформного Базекса

активно шелушится, местами покрыта серозными корками. Фотографироваться пациент категорически отказался, с большим трудом удалось уговорить его сфотографировать проявления на кистях и стопах. Рекомендовано провести дополнительное обследование больного для исключения диагнозов: эритематоз, экзематиды, псориаз, онихомикоз, синдром Рейтера. Назначена симптоматическая терапия антигистаминными препаратами, витаминами, наружными — кортикостероидными средствами.

Исследования на патогенные грибы (микроскопическое, культуральное и методом ПЦР), проведенные трехкратно с недельным интервалом в клинической лаборатории ККВД, дали отрицательный результат. Гистологическое исследование биоптата кожи, взятого из очага поражения, оказалось малоинформативным в связи с неспецифичностью выявленных изменений. В эпидермисе наблюдался гиперкератоз, паракератоз, акантоз, фокальный спонгиоз, в дерме — воспалительный смешанный инфильтрат. Исследования на хламидии отделяемого из уретры методами ПЦР и прямой иммунофлюоресценции также дали отрицательный результат. Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови патологии не выявили. LE-клетки не обнаружены. При повторной консультации динамики кожного процесса не наблюдалось. Больной отмечает, что после прекращения наружной терапии клинические проявления вновь возобновляются. При более тщательном сборе анамнеза выяснилось, что пациент злоупотребляет курением: выкуривает по одной пачке сигарет в день в течение последних 17 лет. Высказано предположение о наличии у больного АПБ, даны рекомендации пройти углубленное обследование на наличие неопластического процесса. Спустя 2 мес. при исследовании органов

грудной полости пациента с помощью магнитно-резонансной томографии выявлено образование в правом легком диаметром 1 см. Онкологами поставлен диагноз периферического рака правого легкого (аденокарцинома T1N0M0). Произведено оперативное лечение, в результате которого кожные высыпания самопроизвольно регрессировали.

Таким образом, приведенный клинический случай демонстрирует, как важно для дерматовенеролога оценить степень вероятности паранеопластического характера дерматоза. Это позволяет не только поставить правильный клинический диагноз, но и целенаправленно обследовать пациента на возможно раннее выявление неоплазии, что в плане дальнейшего прогноза для пациента трудно переоценить.

Литература

1. Кряжева С.С. Паранеоплазии в дерматологической практике. Рос. журн. кожн. и вен. бол. 1998; 2: 4—6.
2. Bologna J.L. Paraneoplastic dermatoses. *Semin Dermatol.* 1995; 14, 2: 84—89.
3. Молочков В.А., Молочков А.В., Казанцева И.А. Псориазиформный акrokerатоз Базекса у женщины. Рос. журн. кож. и вен. бол. 2003; 5: 12—14.
4. Потекаев Н.С., Львов А.Н., Цыкин А.А. Псориазиформный акrokerатоз Базекса. Рос. журн. кож. и вен. бол. 2003; 5: 14—18.

ЛИНЕЙНЫЙ ДЕРМАТОЗ, РАЗВИВШИЙСЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В.Н. ГРЕБЕНЮК, Т.Н. ГРИШКО, М.Н. ЧАМУРЛИЕВА, А.А. СОКОЛОВА

Linear dermatosis developed in infants against the background of allergic diseases: a clinical study

V.N. GREBENYUK, T.N. GRISHKO, M.N. CHAMURLIYEVA, A.A. SOKOLOVA

Об авторах:

В.Н. Гребенюк — заслуженный врач России, д.м.н., профессор

Т.Н. Гришко — заведующая детским кожно-венерологическим отделением ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко

М.Н. Чамурлиева — клинический ординатор РМАПО

А.А. Соколова — заведующая кожным отделением городской поликлиники № 2, г. Москва

Представлено клиническое наблюдение двух случаев развития линейного одностороннего дерматоза у детей с аллергическими заболеваниями: на фоне атопического дерматита и обструктивного бронхита с признаками трансформации в бронхиальную астму.

Ключевые слова: линейный односторонний дерматоз, атопический дерматит, обструктивный бронхит.

The article presents a clinical study of two cases when linear unilateral dermatosis developed in children suffering from allergic diseases: against the background of atopic dermatitis and obstructive bronchitis with signs of transformation into bronchial asthma.

Key words: linear unilateral dermatosis, atopic dermatitis, obstructive bronchitis.

Линейные или линейные, дерматозы — редко встречающиеся заболевания с малоизученными этиологией и патогенезом, которые характеризуются обычно унилатеральным расположением сыпи.

В 1863 г. впервые были описаны случаи односторонне и линейно расположенных невусов — *Naevi unius lateralis* [1]. В 1895 г. им было дано название «системные невусы» — линейно и диффузно расположенные невусы.

Было предположено [1], что *naevus lateralis* имеет врожденный характер, развивается внутриутробно вследствие заболевания отдельных спинальных ганглиев. Эта теория долгое время была доминирующей, так как значительное количество известных случаев линейно расположенных дерматозов по клинко-гистологической картине и течению соответствовали невусам.

Известны описания различных дерматозов, в частности, красного плоского лишая, склеродермии, псориаза, нейродермита и других болезней кожи, с унилатеральным и линейным расположением

высыпаний [2—5, 8, 9]. В дальнейшем по мере накопления сообщений о линейных формах псориаза, экземы, нейродермита, красного плоского лишая, склеродермии и др. линейные дерматозы перестали связывать только с невусами.

Причины развития указанных поражений остаются неясными. Большинство исследователей предположительно связывают развитие линейных дерматозов с заболеванием периферических нервов [7, 10].

На конечностях поражения чаще локализируются параллельно оси конечностей, нередко по всей их длине; на туловище их направление обычно горизонтальное, реже — вертикальное. В отдельных описаниях отмечено расположение эффоресценций строго по ходу нервов — *n. brachialis*, *n. ulnaris*, *n. ischiadicus* и др. [6, 8].

Унилатеральное расположение дерматозов объяснялось также вегетативной, биохимической и нервной асимметрией. При неврологическом обследовании у больных был обнаружен ряд патологических изменений двигательного, чувствительного, секреторного, сосудодвигательного и трофического характера.

Линейный характер высыпаний при псориазе и красном плоском лишае на местах трофических

нарушений, по мнению А.А. Каламкаряна и соавт., может быть своеобразным проявлением феномена Кебнера. Подтверждением может служить, например, возникновение lichen planus linearis на месте разрешившихся высыпаний опоясывающего лишая [7]. Патоморфологические проявления линейных дерматозов весьма разнообразны и укладываются в гистологическую картину известных дерматозов, имеющих линейную локализацию.

З.Г. Фараджев [7] сообщил о наблюдении 116 больных линейными унilaterальными дерматозами (53 мужского пола, 63 женского пола) в возрасте от 2 до 70 лет. У 60% из них процесс носил линейный характер, у части пациентов была установлена зависимость начала болезни от травмирующих факторов, в том числе и от психических (у 40%). Кожный процесс у большинства наблюдавшихся отличался упорным течением и плохо поддавался лечению, о чем свидетельствовала продолжительность заболевания — от 1 мес. до 1 года — у 33 больных, от 1 года до 5 лет — у 32, до 10 лет и более — у 51.

На основании клинико-морфологического, электрофизиологического и радиометрического исследований, проведенных у больных, автор предложил классификацию линейных и унilaterальных дерматозов, которая включала три группы. Первая группа (77 человек) характеризовалась клинической и гистологической определенностью нозологических форм дерматозов: склеродермии, красного плоского лишая, нейродермита, псориаза, экземы, витилиго, гемиатрофии Ромберга, склероатрофического лишая, первичного амилоидоза кожи, капиллярита, болезни Шамберга, экземоподобной пурпуры Дукаса Капетанакеса, фолликулярного дискератоза Дарье, доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли, порокератоза Мибелли, дискоидной красной волчанки, саркомы Капоши.

У 13 больных второй группы нозологическая форма дерматозов не была установлена, их клиническая картина не имела сходство с каким-либо известным заболеванием кожи. Поэтому дерматозы этой группы классифицировались по ведущим клиническим признакам: по псориазiformному типу, узелковому типу, по типу папилломатоза, по пигментно-гиперкератотическому типу. Третья группа (26 больных) была представлена линейными и унilaterальными невусами: сосудистыми (по типу ангиокератомы и по пятнисто-атрофическому типу), пигментными (по депигментированному и по веррукозно-гиперпигментированному типу), по типу гиперкератоза, по лихеноидно-везикулезному типу, по типу комедо-невуса.

У наблюдавшейся нами в городской клинической больнице (ГКБ) № 14 им. В.Г. Короленко больной на фоне лечения atopического дерматита развился линейный односторонний дерматоз, что представляет определенный клинический инте-

рес. Пациентка, 3 лет с трехмесячного возраста наблюдалась у дерматолога по поводу atopического дерматита. Частые обострения заболевания были обычно связаны с погрешностями в питании. При аллергологическом исследовании выявлена повышенная сенсibilизация к молоку и соевым бобам. Несмотря на соблюдение гипоаллергенной диеты и амбулаторное лечение, включающее препарат адвантан, наступило сильное обострение кожного процесса, и больная была госпитализирована в ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении в ДКВО (7.12.09 г.) большую беспокоил выраженный зуд; патологический процесс на коже носил распространенный островоспалительный характер. Эритематосквамозные очаги неправильных очертаний, склонные к слиянию, а также экскориации, покрытые гнойно-геморрагическими корками, располагались на коже лица, ушных раковин, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей.

Данные лабораторного исследования: клинический анализ крови — умеренный лейкоцитоз ($11,5 \cdot 10^9 / \text{л}$), снижение СОЭ (0,5 мм/ч.). Анализ кала на кишечную группу и яйца гельминтов, соскоб на энтеробиоз, патологии не найдено. Общий анализ мочи в пределах нормы. Отоларинголог и невролог патологии не выявили. На основании данных анамнеза, клинических и лабораторных исследований больной установлен диагноз atopического дерматита.

Комплексная терапия включала: глюконат кальция (10% раствор по 3 мл внутримышечно 1 раз в сутки №10), супрастин (2% раствор 0,3 мл внутримышечно 1 раз в сутки и внутрь $\frac{1}{4}$ таблетки 2 раза в сутки), энтеросгель (1 чайная ложка 3 в раза сутки), тавегил (0,3 мл внутримышечно 1 раз в сутки), тиосульфат натрия (10% раствор, 1 чайная ложка 3 раза в сутки). Наружно применяли 1% раствор метиленового синего, взбалтываемую взвесь с нафталанонской нефтью, крем Унны, дерматологические компрессы с фурацилином.

На фоне наступившей выраженной положительной динамики кожного процесса (исчезновение зуда, значительное регрессирование высыпаний atopического дерматита) у пациентки отмечалось появление непрерывающихся полосовидных эритематосквамозных и везикулезных высыпаний, местами покрытых серозными корками. Локализовались они по задней поверхности правого бедра с переходом на переднюю поверхность голени и тыльную область стопы и вовлечением в патологический процесс ногтевых пластин III и IV пальцев (см. рисунок, а, б).

Впервые появившиеся у больной односторонние линейно-полосовидные высыпания укладываются в клинику линейного одностороннего дерматоза экзематозного типа.



а



б



в

Рис. Линейный односторонний дерматоз у девочки 3 лет, больной атопическим дерматитом (а, б), и у мальчика 4 лет (в) с обструктивным бронхитом

У другого пациента, мальчика 4 лет, с которым на амбулаторный прием обратилась мать, были жалобы на зудящие высыпания на коже левой нижней конечности. Из анамнеза жизни: рос и развивался соответственно возрасту, наследственность не отягощена. У сестры-близнеца и у других родственников подобное заболевание не отмечено. Пациент страдает хроническим обструктивным бронхитом.

Мать заметила появление высыпаний вначале в области левой ягодицы в октябре 2009 г. В 3-летнем возрасте у ребенка в течение короткого времени процесс на коже распространился на бедро, голень, со-

провождался зудом. Мать самостоятельно смазывала высыпания детским кремом, эффекта от которого не отмечала, после чего обратилась к дерматологу.

Объективно: патологический процесс носит распространенный характер (см. рисунок, в), локализуется на коже левой нижней конечности, представлен четко очерченными, веррукозными, линейно расположенными папулезными высыпаниями коричневатого цвета, возвышающимися над уровнем кожи. На поверхности некоторых очагов имеются эскориации, геморрагические корки. Отмечается стабильное течение процесса на коже без прогрес-

сирования. Обструктивный хронический бронхит имеет некоторые признаки трансформации в бронхиальную астму. Установлен диагноз линейного одностороннего дерматоза.

Прослеживается определенная закономерность возникновения данных случаев: у обоих пациентов в раннем детском возрасте на фоне аллергических заболеваний развился односторонний линейно-полосовидный дерматоз экзематозного типа без какой-либо явной причины.

Литература

1. Baerensprung van F. Naevus unius lateralis. *Cherite Ann.* 1863; 2: 91—95.
2. Jadassohn J. Bemerkungen zur Hystologie der systems — tischen Naevi und Uber Talgdrusen — Naevi. *Arch perm syph.* 1895; 33: 355—408.
3. Тыжненко А.М. Значение нервной системы в этиологии вульгарного псориаза. *Мед. жизнь*, 1921; 1; 4—5: 314—315.
4. Брауде Р.С., Россиянский Н.А. О линейных дерматозах. *Журн. венерол. и дерматол.*, 1929; 5—7; 24—39.
5. Цер М.И. Лихеноидный зостериформный дерматоз. *Русс. вестн. дерматол.*, 1929; 1—5: 433—434.
6. Маслов П.Е. Случай линейного одностороннего расположения чешуйчатого лишая у больного ихтиозом. *Вестн. дерматол.*, 1941; 9—10: 36—37.
7. Фараджев З.Г. Клинические формы, патогенез и терапия линейных и унилатеральных дерматозов: Автореф., дис... канд. мед. наук. 1985.
8. Farris A., Carleoaro E. Lichen lineare sello sciatico popliteo Chron *Dermatol*, 1978; 2; 233—237.
9. Каламкарян А.А., Фролов Е.П., Акимов В.Г., Красников Ю.А. О так называемых унилатеральных и линейных дерматозах. *Вестн. дерматол. и венерол.*, 1980; 10: 18—23.
10. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Редкие и атипичные дерматозы. 1989; 143—147.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ: ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Е.И. ГУБАНОВА

Functional condition of the lip skin: effect of the age and hormone replacement therapy

YE.I. GUBANOVA

Об авторе:

Е.И. Губанова — дерматовенеролог, косметолог, главный врач, Центр косметологической коррекции «Эклан», Клиника превентивной медицины «Валлекс М», г. Москва, к.м.н.

Цель: Изучить влияние возраста и заместительной гормонотерапии (ЗГТ) на функциональные свойства красной каймы губ у женщин.

Материалы и методы: Было проведено сравнение функциональных свойств губ в 4 группах (молодые женщины 20—34 и 40—49 лет с регулярным менструальным циклом, две группы женщин в постменопаузе, принимающие и не принимающие ЗГТ). Оценивались: степень жирности кожи на лбу, на нижней губе — трансэпидермальная потеря влаги (ТЭПВ), механическое деформирование и эластичность, цвет, тактильная чувствительность, гидратация.

Результаты: Изменения в ТЭПВ, механическом деформировании и тактильной чувствительности связаны с возрастом, тогда как более насыщенный цвет губ может быть вызван ЗГТ. Жирность кожи так же связана с гормональным фоном женщин. Не было выявлено влияние возраста или гормонального статуса на увлажненность губ. Исследование подтвердило, что верхняя губа является более увлажненной, чем нижняя.

Заключение: Обнаружен гормональный эффект на выделение кожного сала, которое уменьшается в период постменопаузы и стимулируется заместительной гормонотерапией. Возрастные изменения эластичности и тактильной чувствительности красной каймы губ имеют схожие возрастные изменения, что и параметры кожи.

Ключевые слова: менопауза, возраст, губы, увлажненность, трансэпидермальная потеря воды, тактильная чувствительность, биомеханические свойства, вапометрия, баллистометрия, СкинЧип, хроматрия.

Goal: To assess the effect of the age and hormone replacement therapy (HRT) on the functional properties of the lip skin in women.

Materials and methods: The author conducted a comparative study of the functional properties of lips in 4 groups (young women at the age of 20-34 and 40-49 with regular menstrual cycles, two groups of post-menopausal women taking and not taking HRT). The following was assessed: degree of skin oiliness on the forehead, on the lower lip – transepidermal water loss (TEWL), mechanical deformation and elasticity, color, tactile sensitivity, hydration.

Results: Changes in the TEWL, mechanical deformation and tactile sensitivity are age-related while a more saturated color of the lips may be caused by HRT. Skin oiliness is also related to the hormonal profile in women. No effect of the age or hormonal status on the moisture content in the lips was revealed. The study confirmed that the upper lip has a greater moisture content than the lower one.

Conclusion: The study revealed a hormonal effect on the skin fat secretion, which reduces during the post-menopausal period and is stimulated by hormone replacement therapy. Age-related changes in the elasticity and tactile sensitivity of the vermilion border are similar to those in skin parameters.

Key words: menopause, age, lips, moisture content, TEWL, tactile sensitivity, biomechanical properties, vapometry, ballistometry, SkinChip, chromatometry. **Key words:** menopause, lips ageing, hydration, TEWL, tactile acuity, biomechanical properties, ballistometer, SkinChip, vapometry, color.

Немногочисленность данных о функциональных свойствах красной каймы губ, по-видимому, связана со сложностью использования традиционных неинвазивных методов, которые рассчитаны на исследование участков больших размеров, чем красная кайма (кутометрия, токметрия, себуметрия и др.). В ряде публикаций показано изменение с возрастом микрорельефа, трансэпидермальной потери во-

ды (ТЭПВ), а также увлажненности красной каймы губ [1, 2]. Несмотря на доказанный факт улучшения барьерных свойств кожи (уменьшение ТЭПВ, увеличение жирности кожи на 35%) у женщин, принимающих эстрогены и прогестагены в период постменопаузы, остается дискуссионным вопрос о влиянии заместительной гормонотерапии (ЗГТ) на увлажненность и эластичность кожи [3, 4]. В этой связи изучение влияния возраста и ЗГТ на функциональные свойства кожи на примере красной каймы губ представляет интерес для исследователей и разработчиков косметических средств, поскольку именно

губы являются эстетическим фокусом в омоложении нижней части лица у женщин в постменопаузе.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменений функциональных свойств кожи красной каймы губ в зависимости от возраста и уровня половых гормонов.

Материал и методы

Учитывая возможность влияния дефицита половых гормонов и связанной с ним гипоэстрогении в постменопаузе на процессы старения, в исследовании были включены 80 здоровых женщин в возрасте 20—58 лет с разным гормональным профилем. В соответствии с возрастом и гормональным статусом они были разделены на 4 группы (см. таблицу). В группы 1 и 2 были включены женщины с регулярным менструальным циклом. Группы 3 и 4 были представлены женщинами, находящимися в периоде физиологической постменопаузы продолжительностью от 2 до 5 лет. Женщины из группы 3 не получали ЗГТ, женщины группы 4 принимали в непрерывном режиме в течение года комбинированный эстроген-гестагенный препарат Фемостон $1/5$, в состав которого входят эстрадиол (1 мг) и дидрогестерон (5 мг). Перед назначением гормонотерапии всем женщинам проводилось следующее обследование: маммография, ультразвуковое исследование половых органов, онкоцитология отделяемого из шейки матки. Гормональный профиль оценивался спустя год от начала терапии. В процессе лечения длительно существовавших побочных эффектов не выявлено. У 25% женщин в первые 3 мес. приема Фемостона отмечалось нагрубание молочных желез, которое исчезло самостоятельно.

Методы

Функциональные свойства кожи красной каймы губ оценивались в средней части нижней губы, измерения прибором СкинЧип дополнительно проводились на красной кайме верхней губы. За сутки до исследования участницы временно прекращали использование каких-либо косметических средств для лица и губ (маски, кремы, помады, бальзамы и т. п.). Функциональное исследование кожи проводилось в кондиционированном помещении со ста-

бильными показателями температуры (22 ± 2 °С) и влажности ($54 \pm 6\%$).

Оценивались следующие барьерные и вязкоэластические свойства кожи:

- увлажненность (прибор SkinChip, L'oreal, Франция);
- цветовые показатели (спектрорадиометр, совмещенный с хромосферой, L'oreal, Франция);
- трансэпидермальная потеря воды (беспроводной аппарат Vaporometer SWL4001, Delfin, Финляндия);
- эластичность и деформируемость (аппарат DiaStron Torsional Ballistometer BLS 780, совмещенный с компьютером, Великобритания);
- тактильная чувствительность (стимулятор Staple, Франция).

Оценку функциональных свойств кожи проводили с использованием следующих методов исследования.

Баллистометрия применяется для оценки вязкоэластических свойств кожи. Встроенный датчик фиксирует ответные колебания кожи на удар маятника и выстраивает график этих затухающих колебаний. К основным показателям относят глубину вдавления (Indentation, IND) и коэффициент затухания (ALPHA, Альфа). Показатель IND напрямую характеризует плотность кожи: чем она мягче, тем выше IND. Коэффициент Альфа отражает эластичность кожи, с возрастом этот показатель увеличивается.

Вапометрия позволяет определить ТЭПВ, измеряемую в $г/м^2$ в час. Показатель ТЭПВ характеризует состояние барьерной функции кожи.

SkinChip (СкинЧип) — метод оценки увлажненности кожи, который осуществляется с помощью электронного прибора для измерения диэлектрической проводимости эпидермиса. Компьютерное изображение отражает текстуру кожи и уровень ее увлажненности в условных единицах. Повышенные значения, измеренного прибором СкинЧип, свидетельствует о снижении гидратации обследуемого участка кожи.

Хромометрия (измерение цвета) — метод, основанный на анализе восприятия цвета человеческим глазом: L^* — яркость, a^* — насыщенность, b^* — тон. Яркость цвета оценивается по шкале серого цвета в условных единицах от 0 до 100.

Таблица 1

Распределение женщин по группам

Группа	Число женщин	Средний возраст, годы	Гормональный статус
Группа 1	20	$28,3 \pm 5,0$	Молодые женщины с регулярным менструальным циклом
Группа 2	19	$48,0 \pm 2,1$	Женщины в пременопаузе с регулярным менструальным циклом
Группа 3	21	$54,6 \pm 3,2$	Женщины в постменопаузе
Группа 4	20	$53,3 \pm 4,2$	Женщины в постменопаузе + ЗГТ

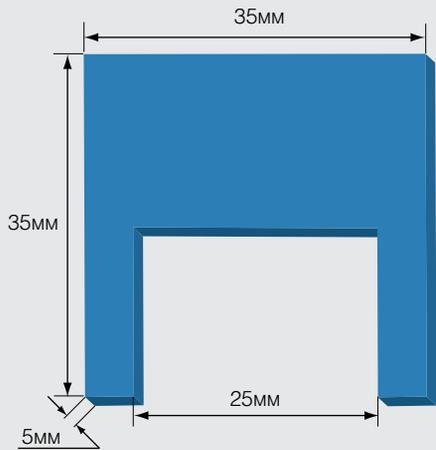


Рис. 1. Внешний вид стимулятора для определения тактильной чувствительности кожи

Тактильная чувствительность оценивается с помощью «Определения двухточечного промежутка», предложенного Stevens и Choo в 1996 г. К поверхности кожи поочередно прикладываются пластиковые предметы — стимуляторы Staple (Стейпл) с двумя точками опоры (рис. 1). Чем меньше это расстояние,

тем ниже порог раздражения и тем, следовательно, больше чувствительность. Измерения тактильной чувствительности проводились в области красной каймы нижней губы и выражались в миллиметрах.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием статистической программы SPSS v13.0. Нормальность распределения в выборках оценивали с использованием теста Колмогорова—Смирнова. Данные представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$). Достоверность динамики измеряемых показателей оценивалась с использованием Tukey Test. Достоверность различий между группами определяли по тесту для независимых выборок (t-тест или Манна—Уитни U-тест); различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Настоящее открытое исследование проводилось на базе клиники превентивной медицины «Валлекс М» в зимний период 2006—2007 гг. с одобрения местного этического комитета.

Результаты исследования

Гормональный статус пациентов

Гормональный статус изучали путем определения в сыворотке крови уровня следующих гормонов: ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), ЛГ (лютеинизирующий гормон), E_2 (эстрадиол), ГСПС (глобулин, связывающий половые стероиды), тестостерон и ДГЭА-С (дегидроэпиандростерон сульфат) (рис. 2).

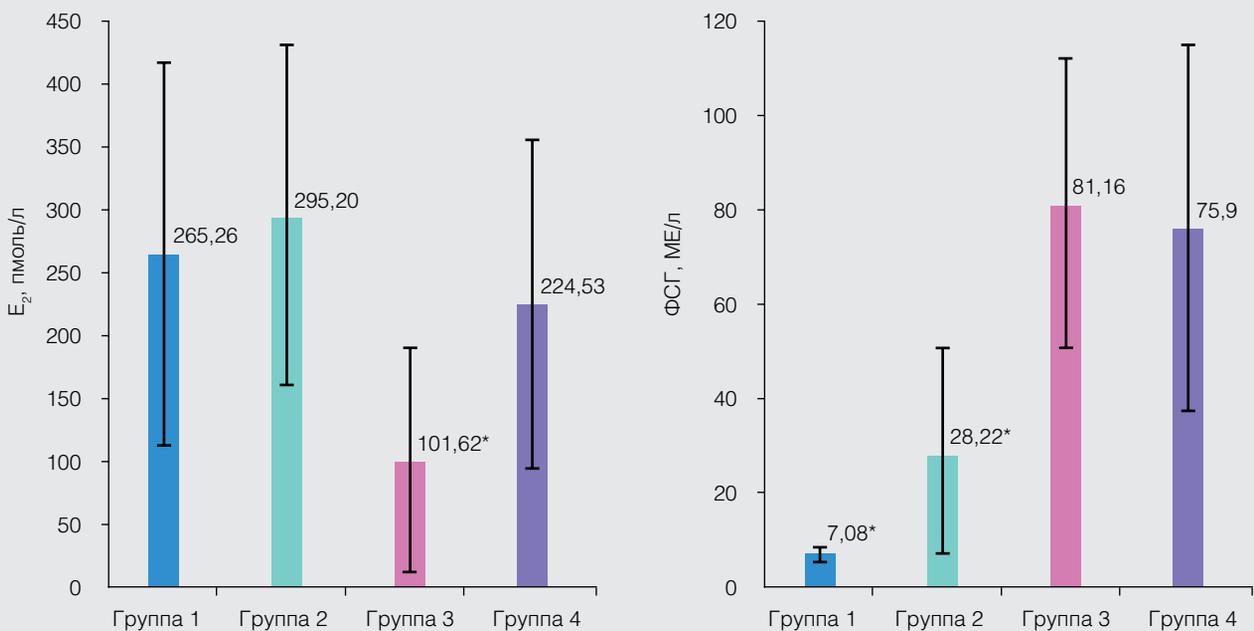


Рис. 2. Уровень E_2 и ФСГ в группах женщин

Установлено, что уровень гормонов в различных возрастных группах соответствовал нормальным значениям показателей, характерным для представленных возрастов. Обнаружено, что уровень ФСГ и ЛГ был статистически значимо повышен в группах 2 (40—49 лет) и 3 (старше 50 лет). В группе 4 на фоне проведения ЗГТ выявлено закономерное снижение содержания ФСГ и повышение уровня ГСПС, а также статистически значимое повышение ($p < 0,05$) по сравнению с группой 3 концентрации E_2 (см. рис. 2).

Отмечено, что состояние кожи лица на фоне ЗГТ характеризовалось повышенной жирностью (по данным себуметрии, ее уровень в области лба в группе 4 был выше на 40%, чем в группе 3; $p < 0,01$). Сами женщины отмечали, что на фоне приема Фемостона качество кожи стало лучше. При визуальном осмотре женщин группы 4 кожа выглядела достаточно увлажненной, с наличием блеска; цвет губ у них был более ярким, чем в группе женщин, не принимавших ЗГТ.

Функциональные свойства красной каймы губ

СкинЧип. Уровень гидратации красной каймы губ, измеренный прибором СкинЧип, не различался в возрастных группах. Тем не менее установлены значимые различия между увлажненностью красной каймы верхней и нижней губы ($p < 0,002$). Верхняя губа более увлажнена, чем нижняя (рис. 3).

Вапометрия. Как видно на рис. 4, уровень ТЭПВ был значительно выше у молодых женщин (группа 1); ($p < 0,001$), достоверных различий показателя ТЭПВ между группами 2, 3 и 4 не выявлено ($p = 0,07$).

Хромометрия. Обнаружена отрицательная линейная регрессия между показателем L^* и возрастом ($p < 0,001$). В 3-й группе величина параметра L^* была достоверно ниже, чем в других группах (рис. 5). По-видимому, более выраженная яркость/интенсивность красного цвета губ у молодых женщин и у женщин, принимающих ЗГТ, объясняется повышением уровня оксида азота в эндотелии сосудов под действием эстрогенов, что приводит к активации микроциркуляции и улучшению трофики кожи красной каймы губ.

Баллистометрия. Показатель Альфа, определяющий коэффициент механического деформирования, с возрастом увеличивался, что свидетельствует о снижении эластичности кожи красной каймы губ (рис. 6). Коэффициент линейной регрессии R составлял 0,38 ($p < 0,01$). В возрастных группах 2—4 различий в величине данного показателя не выявлено.

Тактильная чувствительность. Обнаружена линейная корреляция между возрастом и чувствительностью красной каймы нижней губы ($R = 0,34$; $p < 0,02$, рис. 7). Сравнение групп выявило, что показатель тактильной чувствительности в группе 1

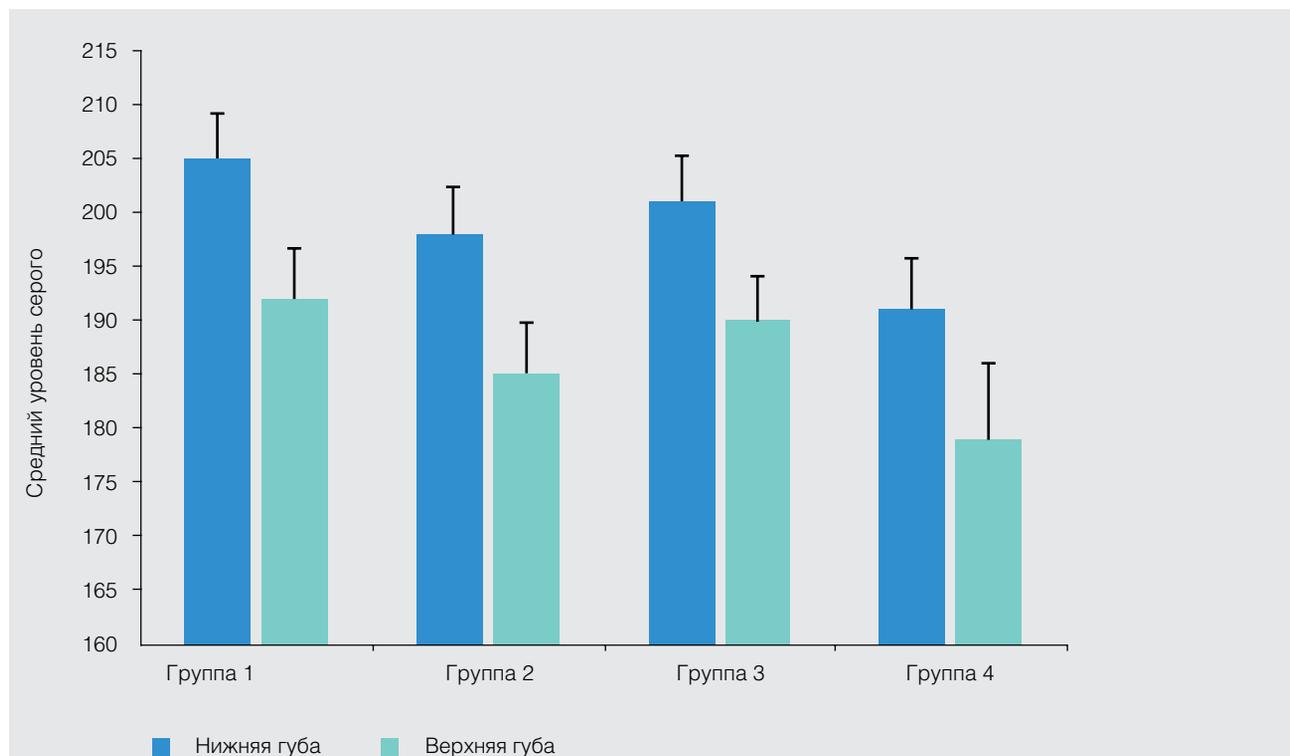


Рис. 3. Средний уровень серого на снимках верхней и нижней губы. Верхняя губа более увлажнена, чем нижняя ($p < 0,002$)

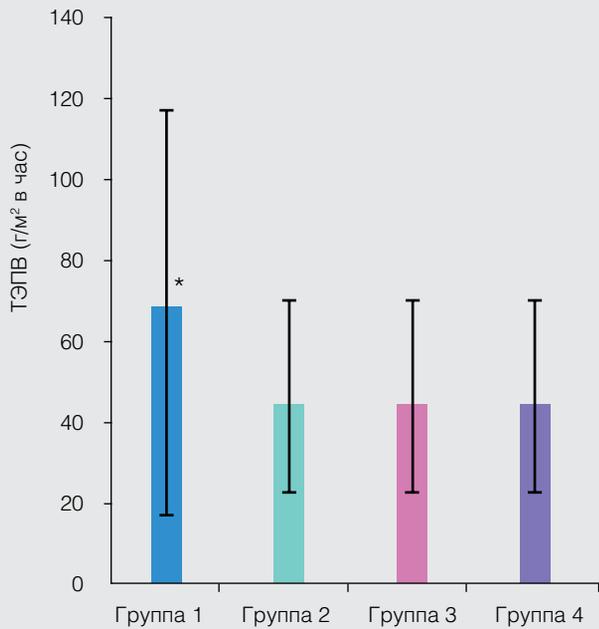


Рис. 4. Уровень ТЭПВ (* — $p < 0,001$)

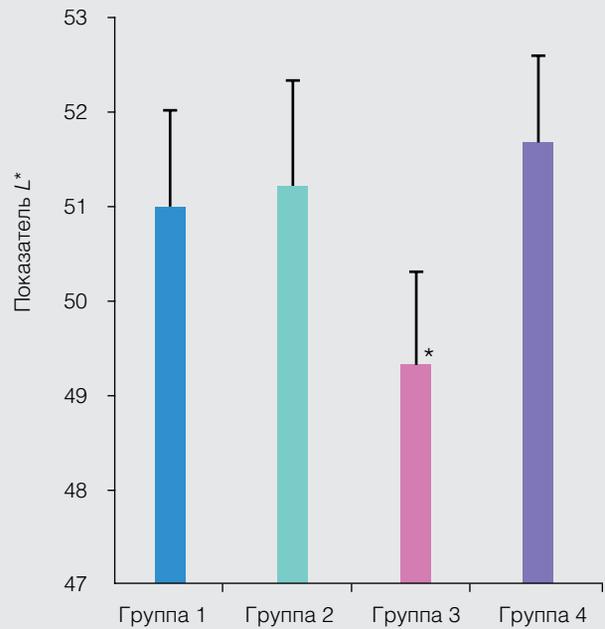


Рис. 5. Яркость/интенсивность цвета (L^*) нижней губы (* — $p < 0,001$)

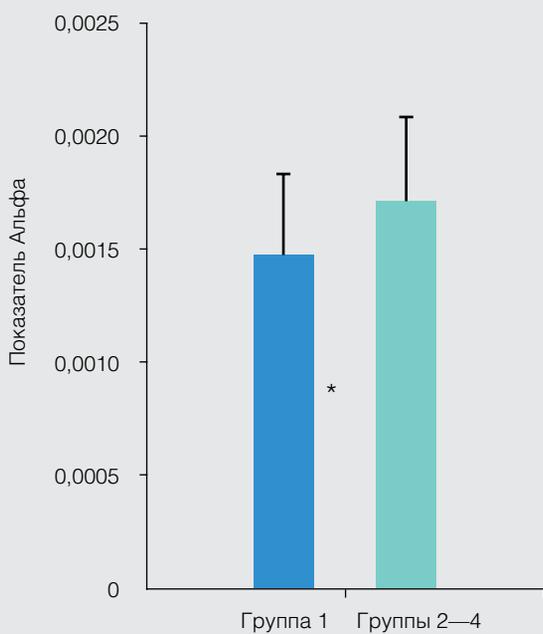


Рис. 6. Баллистометрия, показатель Альфа (* — $p < 0,01$)

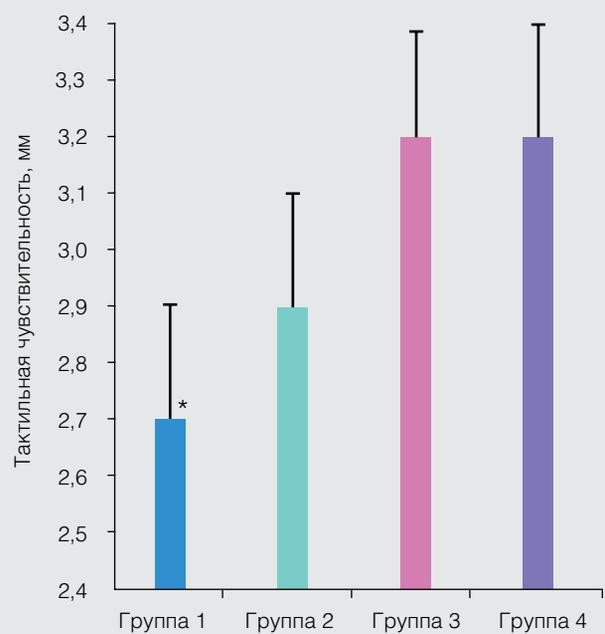


Рис. 7. Тактильная чувствительность нижней губы (* — $p < 0,02$)

был значительно ниже, чем в группах 3 и 4 ($p < 0,02$), свидетельствуя о большей чувствительности губ у молодых женщин. Значения показателей чувствительности в группах 3 (без ЗГТ) и 4 (с ЗГТ) не различались.

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии связи между возрастом и увлажненностью красной каймы губ. Следует отметить, что большинство исследований, проведенных с целью демонстрации воздействия эстрогенов на увлажненность эпидермиса, были безуспешными. Нами также не обнаружено влияния ЗГТ на параметры увлажненности кожи. Как было показано нами ранее [2], увлажненность красной каймы верхней губы выше, чем нижней, что, по нашему мнению, связано с различием толщины рогового слоя красной каймы.

В проведенном исследовании прослеживается четкая связь между чувствительностью кожи губ и возрастом. Наши результаты согласуются с данными других авторов [6, 7]. По-видимому, уменьшение чувствительности с возрастом связано со снижением в коже количества чувствительных рецепторов [8].

Результаты вапометрии свидетельствуют об уменьшении потери влаги с возрастом, что совпадает с данными K. Nagase и соавт. [1]. Предполагается, что уменьшение ТЭПВ с возрастом может быть следствием снижения эпидермального метаболизма, приводящего к появлению большего количества корнеоцитов. Отсутствие достоверных различий между группами 3 и 4 не позволяет делать выводы о влиянии ЗГТ на ТЭПВ.

Кожа — это вязкоэластичный материал. С возрастом эластичность кожи снижается, а вязкие свойства начинают преобладать, что приводит к повышению плотности кожи и снижению ее упругости [9]. Согласно полученным результатам (см. рис. 6), для нижней губы параметр Альфа, который отражает эластичность кожи, увеличивается с возрастом. Отсутствие значимых различий эластичности кожи красной каймы у женщин в возрасте 40—58 лет, принимающих и не принимающих ЗГТ (в группах 2—4), связано с постепенным и невыраженным изменением эластичности кожи в перименопаузе и на ранней стадии менопаузы [10]. Кроме того, возможно, что прием ЗГТ в течение года был недостаточным для оказания влияния на параметр эластичности.

Губы являются высокочувствительной зоной как тактильной, так и температурной чувствительности. Например, тактильная чувствительность кожи губ превышает чувствительность кожи предплечья в 4 раза. Тактильная чувствительность с возрастом уменьшается на большей части кожного покрова [6—8, 11], являясь следствием прогрессирующего

уменьшения плотности кожных механорецепторов и уплотнения поверхностных слоев кожи [12]. В нашем исследовании также прослеживается четкая связь чувствительности кожи красной каймы губ с возрастом (рис. 7). Отсутствие статистических различий показателей в группах 2—4 позволяет сделать вывод о том, что ЗГТ не оказывает влияния на тактильную чувствительность красной каймы губ.

Таким образом, в проведенном исследовании показаны возрастные изменения эластических и барьерных свойств кожи, а также тактильной чувствительности красной каймы губ и отсутствие влияния ЗГТ на изучаемые функциональные показатели.

Заключение

Наше исследование, посвященное изучению функциональных свойств кожи красной каймы губ, свидетельствует о ее сходствах с кожей других участков тела. С возрастом кожа красной каймы губ становится менее эластичной, обладает меньшей тактильной чувствительностью, меньшей способностью к испарению воды с ее поверхности, имеет более темную окраску.

Результаты настоящего исследования показали, что прием ЗГТ не влияет на увлажненность, эластичность и тактильную чувствительность красной каймы губ у женщин. Обнаружена более яркая интенсивность окраски красной каймы у женщин в периоде менопаузы, принимающих ЗГТ.

Литература

1. Nagase KI, Ando Y, Hirose O, Okada T, Tamaoki I, Hanada K, Konishi H. Characters and age-associated changes on lip surface. *Nihon Keshohin Gijyutsushakaishi* 1991; 25: 21—26.
2. Leveque JL, Gubanova E. Influence of age on the lips and perioral skin. *Dermatology* 2004; 208: 307—313.
3. Nazzaro-Porro M, Passi S, Boniforti L, Belsito F. Effects of aging on fatty acids in skin surface lipids. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 112—117.
4. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, Huber JC, Honigsman H. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study. *Maturitas* 2001; 39: 43—55.
5. Leveque JL, Querleux B. SkinChip, a new tool for investigating the skin surface in vivo. *Skin Res Technol* 2003; 9: 343—347.
6. Woodward KL. The relationship between skin compliance, age, gender, and tactile discriminative properties of human skin. *Somatosens Mot Res.* 1993, 10 (1): P. 63—70.
7. Stevens JC, Patterson MQ. Dimensions of spatial acuity in the touch sense: changes over the life span. *Somatosens Mot Res.* 1995. 12 (1): P. 29—47.
8. Besné I, Descombes C, Breton L. Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis. *Arch Dermatol.* 2002 Nov; 138 (11): P. 1445—50.
9. Escoffier C, de Riga J, Rochefort A, Vasselet R, Lévêque JL, Agache P. Age-related mechanical properties of human skin: an in vivo study. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 353—357.
10. Pierard-Franchimont C, Cornil F, Dehavay J, Deleixhe-Mauvin F, Letot B, Pierard GE. Climacteric skin aging of the face, a prospective longitudinal comparative trial on the effect of oral hormone replacement therapy. *Maturitas* 1999; 32: 87—93.
11. Leveque JL, Dresler J, Ribot-Ciscar E, Roll JP, Poelman Ch. Changes in the tactile spatial discrimination and cutaneous coding properties by skin hydration in the elderly. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 454—458.
12. Bolton CF, Winkelmann RK. A quantitative study of Meissner's corpuscles in man. *Neurology* 1965; 16: 1—9.

К 55 ЛЕТИЮ С.Г. МАРДАНЛЫ ПРЕЗИДЕНТА ЗАО «ЭКОЛАБ»



1 июня 2010 г. исполнилось 55 лет Сейфаддину Гашимовичу Марданлы.

В 1978 г. он закончил Азербайджанский государственный медицинский институт им. Н. Нариманова и до 1981 г. работал в медицинских учреждениях Азербайджанской ССР. В 1981 г. С.Г. Марданлы поступил в аспирантуру НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи и в 1984 г. закончил ее, успешно защитив диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

После окончания аспирантуры молодой кандидат наук пошел работать на производство — на предприятие при НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова в г. Электрогорске Московской обл. (позднее преобразованное в предприятие «Антиген»), где за короткий срок прошел путь от микробиолога цеха производства иммуноферментных тест-систем (ИФТС) до его начальника.

В 1992 г. С.Г. Марданлы с группой единомышленников организовал собственную фирму «ЭКОлаб» по производству и реализации ИФТС, в 1994 г. стал ее президентом и остается им до сегодняшнего дня.

За это время ЗАО «ЭКОлаб» превратилось в крупное современное промышленное предприятие с годовым объемом реализации продукции около 600 млн руб. и номенклатурой продукции, включающей более 300 наименований. По итогам рейтингов вошло в десятку самых крупных предприятий медицинской промышленности.

ЗАО «ЭКОлаб» производит наборы реагентов для клинической лабораторной диагностики иммунохимическими методами (ИФА, РПГА, РИФ, РА, РМП)

социально наиболее значимой инфекционной патологии — ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов, сифилиса, микоплазмозов, хламидиозов, инфекций TORCH-группы, кори, паротита, хеликобактериоза, коклюша-паракоклюша. В номенклатуру диагностической продукции входят, кроме этого, наборы для бактериологических, биохимических, гематологических, гистологических и общеклинических лабораторных исследований. Помимо наборов для *in vitro* диагностики ЗАО «ЭКОлаб» производит также готовые лекарственные средства наиболее массового спроса.

Предприятие постоянно и с успехом участвует в торгах, связанных с размещением заказа на поставки выпускаемой продукции для государственных и муниципальных нужд. Налажены также устойчивые поставки продукции на экспорт в страны СНГ — в Беларусь, Азербайджан, Киргизстан, Узбекистан, Таджикистан, Молдову и Армению.

Предприятие тесно сотрудничает с ведущими научно-исследовательскими институтами страны и производителями аналогичной продукции из Германии, Испании, Великобритании и Франции, что позволяет постоянно совершенствовать качество продукции и расширять ее ассортимент.

Качество продукции предприятия гарантируется международными сертификатами системы менеджмента качества по стандартам ISO 9001:2008 и ISO 13485:2003, полученными в 2004 г. и подтверждаемыми ежегодно.

Эффективность работы предприятия подтверждается тем, что по итогам Всероссийских конкурсов на протяжении последних 5 лет оно входит в число

«100 лучших предприятий и организаций Российской Федерации».

Все это — плоды неустанных трудов юбиляра.

Под его руководством и при его непосредственном участии шло проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию новых производственных и вспомогательных корпусов, модернизация оборудования и автоматизация производственных процессов.

Под его постоянным контролем находится работа подразделений, отвечающих за производство и реализацию продукции.

Именно заботами Сейфаддина Гашимовича налажено сотрудничество с отечественными и зарубежными коллегами, позволяющее постоянно со-

вершенствовать качество выпускаемой продукции и расширять ее номенклатуру.

Производственная деятельность С.Г. Марданлы не мешает ему вести активную научную работу. Он автор и соавтор 50 научных и научно-методических работ.

Деловая активность С.Г. Марданлы в 1998 г. была отмечена юбилейной медалью «В память 850-летия Москвы», в 2003 г. — знаком «Отличнику здравоохранения», в 2008 г. — званием «Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации».

Редакция журнала поздравляет Сейфаддина Гашимовича с юбилеем и желает ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в работе.

ПОЗДРАВЛЯЕМ ПОБЕДИТЕЛЕЙ ВСЕРОССИЙСКОГО КОНКУРСА «ЛУЧШИЙ ВРАЧ ГОДА-2010»



Всероссийский конкурс «Лучший врач года» в 2010 году проводится в России девятый раз. Его главный смысл — отметить медицинских работников, добившихся в своей области значительных результатов или ярко проявивших себя в своей деятельности. По итогам всероссийского этапа отмечают лучших терапевтов и педиатров, а также узких специалистов учреждений здравоохранения. Торжественную церемонию награждения открыл Председатель Правительства РФ Владимир Путин. Он вручил награды победителям в специальной номинации, в которой были отмечены заслуги фронтовых врачей, участников Великой Отечественной войны. Номинация приурочена к 65-летию Великой победы.

В церемонии награждения лучших российских врачей приняли участие заместитель Председателя Правительства РФ Александр Жуков, глава Минздравсоцразвития России Татьяна Голикова, руководитель Роспотребнадзора Геннадий Онищенко, руководитель ФМБА России Владимир Уйба, главные внештатные специалисты Минздравсоцразвития России. Победителям конкурса в торжественной обстановке были вручены хрустальная фигура богини здоровья Гигиен и диплом.

Решением центральной конкурсной комиссии IX Всероссийского конкурса на звание «Луч-

ший врач года-2010» номинантом признана врач-дерматовенеролог Государственного научного центра дерматовенерологии Данилова Анна Анатольевна.

Данилова Анна Анатольевна проходила обучалась в ординатуре по специальности «дерматовенерология» в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте Минздрава СССР. С 1985 г. по настоящее время работает в консультативно-диагностическом отделении Государственного научного центра дерматологии в должности врача-дерматовенеролога.

Являясь квалифицированным специалистом и добросовестным сотрудником, Данилова А.А. уделяет большое внимание клинической работе. Практическую деятельность Анна Анатольевна успешно сочетает с педагогической и научной работой: проводит семинары с ординаторами, аспирантами центра, курсантами сертификационных курсов, участвует в исследовании новейших лекарственных средств. За время работы в Государственном научном центре дерматовенерологии Даниловой А.А. опубликовано 46 печатных работ. В лечебную практику врачей-дерматовенерологов внедрены «Протоколы ведения больных по следующим нозологиям: Экзема, Розацеа, Акне», разработаны стан-

дарты медицинской помощи для лечения дискоидной красной волчанки, псориаза в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях (в том числе в условиях дневного стационара) центра, в составлении которых принимала непосредственное участие А.А.Данилова.

Данилова А.А. награждена медалью «В память 850-летия Москвы», нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения». Анна Анатольевна поль-

зуется заслуженным авторитетом и уважением сотрудников Государственного научного центра дерматовенерологии. За добросовестное отношение к своим служебным обязанностям Анне Анатольевне неоднократно объявлялись благодарности.

Редакция журнала поздравляет Анну Анатольевну с заслуженной наградой и желает ей здоровья, дальнейших успехов в работе.

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