

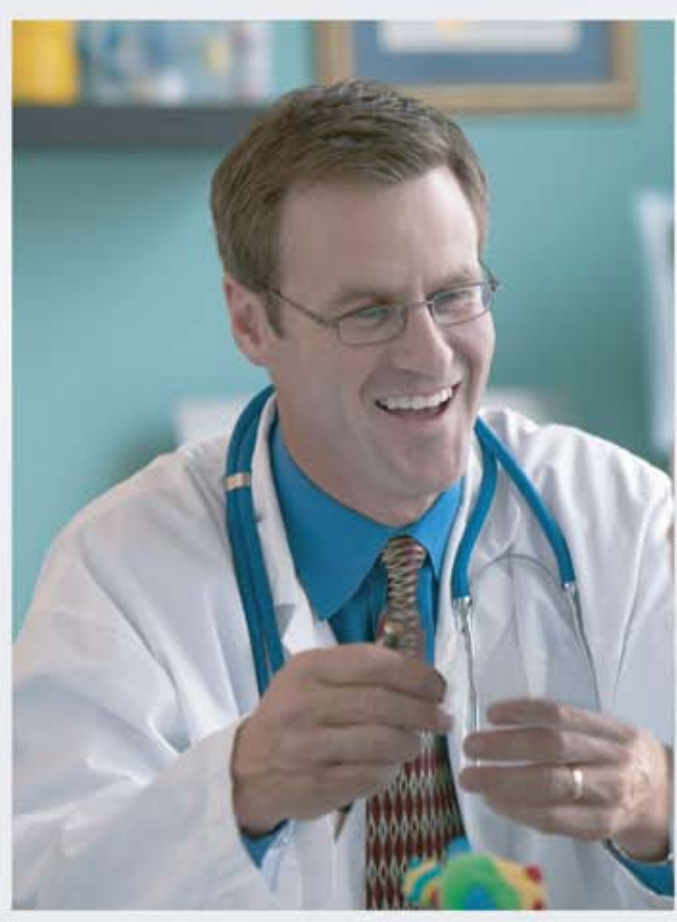
РОЗАМЕТ

...проверенный поколениями...

...в новой форме...



метронидазол



крем 1%

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Воспалительные папулы, пустулы, эритема при:

- розацеа (асне rosacea)
- вульгарных угрях (асне vulgaris)

ВЕНЕРОЛОГИЯ

- Баланопостит
- Вульвовагинит

СХЕМА НАЗНАЧЕНИЯ

2 раза в день в течение 1–2 месяцев



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ № 6 / 2010

РОДВ Российское общество дерматовенерологов

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

№6
2010

ЯДРАН

119330 Москва, Ломоносовский пр-т, 38, офис 30
Тел./факс: (495) 970-18-82, 926-50-22
www.jadran.ru e-mail: jadran@jgl.ru

На правах рекламы

Лечение, с которым можно пройти расстояние

КУТИВЕЙТ™ КРЕМ И МАЗЬ

ХОРОШО ПЕРЕНОСИТСЯ

Приемлемый профиль безопасности и переносимости у детей с 3-х месяцев в клинических исследованиях¹⁻³

ЭФФЕКТИВНЫЙ

Быстрое и эффективное лечение умеренных и тяжелых форм атопического дерматита^{2,3}

УДОБНЫЙ

Удобное применение – 1 или 2 раза в день для пациентов с атопическим дерматитом¹⁻³



Кутивейт крем/мазь показан для лечения острых и хронических воспалительных дерматозов. Кутивейт крем/мазь применяется для уменьшения риска развития рецидивов при хронической форме атопического дерматита⁴.

Кутивейт крем 0,05 %, Кутивейт мазь 0,005%

Краткая информация о препарате Кутивейт™

Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.

Международное название: флутиказона пропионат.

Состав

1 г мази содержит 50 мкг флутиказона пропионата. 1 г крема содержит 500 мкг флутиказона пропионата.

Фармакологические свойства

Флутиказона пропионат относится к глюкокортикостероидам (ГКС) для местного применения и обладает выраженным местным противовоспалительным, противоотечным и противоаллергическим действием. После нанесения флутиказона пропионата на кожу вероятность угнетения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы минимальна. Флутиказона пропионат имеет высокий метаболический клиренс и быстро выводится из организма. Биодоступность флутиказона пропионата при наружном применении очень низка вследствие ограниченного всасывания препарата через кожу, а также в связи с интенсивным метаболизмом при первом прохождении через печень. Препарат, поступивший в системный кровоток после нанесения на кожу быстро инактивируется. Поэтому системное воздействие флутиказона пропионата минимально.

Показания к применению

Лечение острых и хронических дерматозов: экзема, атопический дерматит, себорейный дерматит, контактный дерматит, псориаз, нейродерматоз (включая простой лишай), красный плоский лишай, дискоидная красная волчанка, эритродермия (в качестве дополнения к системной ГКС-терапии), укусы насекомых. Кутивейт в виде крема и мази применяют для уменьшения риска развития рецидивов при хронической форме атопической экземы, если отмечался терапевтический эффект при лечении острой фазы заболевания.

Способ применения и дозы

Лечение острых и хронических дерматозов

На пораженные участки кожи наносят тонкий слой крема или мази 1 – 2 раза в сутки. Курс лечения – 2 недели.

Уменьшение риска развития рецидивов заболевания

После достижения терапевтического эффекта в острой фазе заболевания частоту применения крема или мази уменьшают: рекомендуется однократно наносить препарат на все ранее пораженные участки кожи или на участки, где можно ожидать проявления рецидива заболевания, 2 раза в неделю без наложения окклюзионной повязки.

Литература: 1. Friedlander SF, Hebert AA, Allen DB; for the Fluticasone Pediatrics Safety Study Group. Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(3):387-393. 2. Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PGH, Oranje AP. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:59-66. 3. Kirkup ME, Birchall NM, Weinberg EG, Helm K, Kennedy CTC. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children – two comparative studies with fluticasone propionate (0.05%) cream. *J Dermatol Treat.* 2003;14:141-148. 4. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol.* 2002;147:528-537.

Побочное действие

Жжение и зуд в месте нанесения препарата, истончение кожи, стрии, расширение поверхностных кровеносных сосудов, гипертрихоз и гипопигментация, вторичные инфекции. Длительное применение высоких доз препарата или нанесение его на обширные участки кожи может привести к значительной системной абсорбции и вызвать признаки гиперкортицизма.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому компоненту крема или мази; розовые угри; обыкновенные угри; периоральный дерматит; вирусные и грибковые инфекции кожи; периаанальный и генитальный зуд. Применение крема Кутивейт противопоказано у детей младше 1 года. Применение мази Кутивейт противопоказано у детей младше 6 месяцев.

Применение при беременности и в период лактации

Гиперчувствительность к любому компоненту крема или мази; розовые угри; обыкновенные угри; периоральный дерматит; вирусные и грибковые инфекции кожи; периаанальный и генитальный зуд. Применение крема Кутивейт противопоказано у детей младше 1 года. Применение мази Кутивейт противопоказано у детей младше 6 месяцев.

Особые указания

Рекомендуется применять Кутивейт в минимальных дозах, обеспечивающих терапевтический эффект. При длительном применении сильнодействующих топических ГКС атрофические изменения чаще возникают на лице, чем на других участках тела. При нанесении мази или крема на веки необходимо следить, чтобы препарат не попадал в глаза. Применение Кутивейта рекомендуется сочетать со смягчающими косметическими средствами.

Взаимодействие с другими препаратами

Не известно.

Форма выпуска

Крем, мазь: по 15 г в алюминиевую тубу.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Регистрационное удостоверение: П № 012556/01 (крем), П № 012556/02 (мазь).



Более подробную информацию можно получить в ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-парк «Крылатские Холмы». Тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01

CULAA4V04102010

IV Всероссийский конгресс дерматовенерологов и косметологов Второй континентальный конгресс дерматологов

		6-9 июля	2011 Санкт-Петербург	
Дерматология				Косметология
	Эпидемиология		Организация обучения	
ИППП		Вопросы лицензирования		Лабораторная диагностика

ОРГАНИЗАТОРЫ:

ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздравсоцразвития России»

International Society of Dermatovenerology

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ

ООО «Российское общество дерматовенерологов»
ул. Короленко, д. 3, стр. 6,
Москва, Россия

Екатерина Цыганова
e-mail: etsyganova@cnikvi.ru

Тел.: +7 (499) 785 20 42

GUARANT INTERNATIONAL

Guarant International spol. s r.o.,
Opletalova 22, 110 00 Prague 1, Czech Republic,

Tel.: +420 284 001 418
Fax: +420 284 001 448

Ingrid Vojtekova
e-mail: vojtekova@guarant.cz;

Petr Břinčil
e-mail: brincil@guarant.cz

ИНФОРМАЦИОННЫЕ САЙТЫ КОНГРЕССА:

www.ccd2011.org/en/welcome
www.ccd2011.org, www.cnikvi.ru





Учредители

Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Минздравсоцразвития России»



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

6'2010

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 3 300 экз.

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

Индекс для подписчиков — **72082**.

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

А. А. КУБАНОВА

Заместитель главного редактора

В. А. САМСОНОВ

Ответственный секретарь

И. Н. ЛЕСНАЯ

Научный редактор

В. А. ВОЛНУХИН

Члены редакционной коллегии

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

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Приказ № 1099 от 13.12.2010 Об утверждении устава федерального государственного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в новой редакции

4

REGULATORY DOCUMENTS

Decree of the Russian Federation Ministry of Public Health and Social Development No. 1099 of Dec 03, 2010 On approval of statute of federal state institution National Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology, as amended

ИНФОРМАЦИЯ

6

INFORMATION

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ

Препараты ингибиторов фактора некроза опухолей альфа в терапии больных псориазом

7

LITERATURE REVIEW

L.F. ZNAMENSKAYA

Inhibitors of tumor necrosis factor-alpha for treatment of psoriatic patients

Е.В. БРАТЦЕВА, С.В. РОТАНОВ

Современные подходы к диагностике грибвидного микоза

16

E.V. BRATSEVA, S.V. ROTANOV

Current approaches to diagnostics of mycosis fungoides

А.Л. БАКУЛЕВ

Такролимус: 10 лет успешного применения в клинической практике

23

A.L. BAKULEV

Tacrolimus: 10 years of successful clinical application

К.И. ПЛАХОВА, М.Р. РАХМАТУЛИНА, Н.В. ФРИГО, А.Р. ГАЛИМОВ, И.А. ВОЛКОВ, Е.Л. ВАСИЛЬЕВА

Иммунные и генетические факторы нарушения репродуктивной функции, ассоциированные с урогенитальной хламидийной инфекцией у человека

39

K.I. PLAKHOVA, M.R. RAKHMATULINA, N.V. FRIGO, A.R. GALIMOV, I.A. VOLKOV, YE.L. VASILYEVA

Immune and genetic mechanisms of infertility and reproductive function disorders associated with human urogenital chlamydial infection

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.В. ГЛАДЬКО, Г.Н. МИРОНЫЧЕВ, Я.И. АСРИЯН

Эффективность комплексного лечения больных алопецией с использованием метода биологической обратной связи

46

SCIENTTIFIC RESEARCHES

V.V. GLADKO, G.N. MIRONYCHEV, YA.I. ASRIYAN

Efficacy of complex treatment for patients with circumscribed alopecia using the biofeedback method

Н.А. ГЕРАСИМОВА, М.М. КОХАН, О.А. БЕЛЫХ, Ю.В. КЕНИКСФЕСТ

Гельминтозы и протозоозы кишечника у больных хроническими дерматозами

51

N.A. GERASIMOVA, M.M. KOKHAN, O.A. BELYKH, YU.V. KENIKSFEST

Intestinal helminth and protozoan infections in patients with chronic dermatoses

О.В. ЛЫСЕНКО, В.А. ИГЛИКОВ, С.Н. ТЕПЛОВА

Клинико-иммунологическая характеристика вульвовагинального кандидоза у женщин, болеющих туберкулезом легких

58

O.V. LYSENKO, V.A. IGLIKOV, S.N. TEPLOVA

Clinical and immunological characteristic of vulvovaginal candidosis in women suffering from pulmonary tuberculosis

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

В.С. ДМИТРУК

Лечение больных псориазом сочетанным применением мази «Карталин» и КВЧ-терапии

65

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

V.S. DMITRUK

Combination treatment of psoriasis patients with kartalin ointment and ehf therapy

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Д.В. ПРОШУТИНСКАЯ, Л.В. ТЕКУЧЕВА, О.Р. КАТУНИНА, И.А. ТРОФИМЧУК, Ф.Г. БАЛАБЕКОВА

Случай порокератоза Мибелли с унилатеральным расположением очагов поражения

68

CLINICAL CASES

D.V. PROSHUTINSKAYA, L.V. TEKUCHEVA, O.R. KATUNINA, I.A. TROFIMCHUK, F.G. BALABEKOVA

A case study of Mibelli's disease with unilateral lesion foci

О.В. ЛЕТАЕВА, Н.Н. ФИЛИМОНКОВА, О.Г. РИМАР

Клинико-морфологические особенности гипертрофической формы красного плоского лишая

71

O.V. LETAYEVA, N.N. FILMONKOVA, O.G. RIMAR

Clinical and morphological features of the hypertrophic form of lichen acuminatus

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

С.Л. МАТУСЕВИЧ, И.В. МЕДВЕДЕВА

Возможности использования адеметионина в терапии больных псориазом с патологией органов гепатобилиарной системы

77

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

S.L. MATUSEVICH, I.V. MEDVEDEVA

Possibility to use Ademetionine for the treatment of psoriatic patients with a pathology of the hepatobiliary system

А.Г. ПАШИНЯН

Терапия больных различными клиническими формами розацеа

83

A.G. PASHINYAN

Treatment of patients with different clinical forms of rosacea

С.В. КЛЮЧАРЕВА, В.А. ПИРЯТИНСКАЯ

Оценка клинической эффективности терапии больных атопическим дерматитом препаратами, содержащими антисептик стимулятор Дорогова «Айсида»

86

S.V. KLYUCHAREVA, V.A. PIRYATINSKAYA

Evaluation of clinical efficacy of treating patients suffering from atopic dermatitis with drugs containing Aicida, an antiseptic stimulator of Dorogov

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Т.А. БЕЛОУСОВА, М.В. ГОРЯЧКИНА Наружные глюкокортикостероидные препараты: критерии выбора с позиции эффективности и безопасности	93	T.A. BELOUSOVA, M.V. GORYACHKINA External glucocorticosteroids: selection criteria in terms of efficacy and safety
А.С. ДВОРНИКОВ, Л.С. КРУГЛОВА К вопросу об этиологии и лечении ограниченной склеродермии	101	A.S. DVORNIKOV, L.S. KRUGLOVA Etiology and treatment of circumscribed scleroderma revisited
А.А. ДАНИЛОВА, И.М. КОСОРУКОВА Результаты исследования клинической эффективности и безопасности препарата Цинокап® крем	107	A.A. DANILOVA, I.M. KOSORUKOVA Results of the study of Cinocap cream clinical efficacy and safety
Д.В. ПРОШУТИНСКАЯ, Л.В. ТЕКУЧЕВА Об эффективности применения наружных смягчающих и увлажняющих средств в терапии атопического дерматита у детей	115	D.V. PROSHUTINSKAYA, L.V. TEKUCHEVA Efficient application of external softening and moisturizing drugs for the treatment of atopic dermatitis in children
И.Г. СЕРГЕЕВА, Ю.М. КРИНИЦЫНА, Е.А. СНИСАРЕНКО, И.А. ДАНИЛИНА, О.П. ЛЯМКИНА Анализ показателей репродуктивного и соматического здоровья у женщин с инфекциями, передаваемыми половым путем	124	I.G. SERGEYEVA, YU.M. KRINITSYNA, E.A. SNISARENKO, I.A. DANILINA, O.P. LYAMKINA Analysis of the reproductive and somatic health indices in women with sexually transmitted diseases
КОСМЕТОЛОГИЯ		COSMETOLOGY
А.Н. МАРЕЕВА Роль полиморфизма гена андрогенового рецептора и неслучайной инактивации хромосомы X в патогенезе андрогенной алопеции	130	A.N. MAREYEVA Role of polymorphism of the androgen receptor gene and non-random X chromosome inactivation in the pathogenesis of androgenic alopecia
Е.Р. АРАВИЙСКАЯ, Е.В. СОКОЛОВСКИЙ Барьерные свойства кожи и базовый уход: инновации в теории и практике	135	E.R. ARAVIYSKAYA, E.V. SOKOLOVSKY Skin barrier properties and basic care: innovations in theory and practice
Н.П. МИХАЙЛОВА Новые препараты в мезотерапии. Биорепаранты в косметологии — эволюция или революция?	141	N.P. MIKHAILOVA New drugs for mesotherapy. Bio preparations in cosmetology – evolution or revolution?
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ		HISTORY OF MEDICINE
А.В. САМЦОВ, А.В. СУХАРЕВ, Р.А. РАВОДИН История изучения сифилиса на кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии: к 140-летию со дня основания	146	A.V. SAMTSOV, A.V. SUKHAREV, R.A. RAVODIN History of syphilis studies at the chair of skin and venereal diseases, military medical academy, for its 140th anniversary
ЮБИЛЕИ		JUBILEES
В.И. ПРОХОРЕНКОВ К 60-летию со дня рождения	150	V.I. PROHORENKOV To the 60th anniversary
К.Н. СУВОРОВА К 80-летию со дня рождения	152	K.N. SUVOROVA To the 80th anniversary
ХРОНИКА		CHRONICLE
XI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов	154	XI All Russian congress of dermatovenerologists and cosmetologists

Подписаться на журнал
«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ и ВЕНЕРОЛОГИИ»
 (первое полугодие 2011 года)
 можно во всех почтовых отделениях связи России
 в каталоге
АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»
«ГАЗЕТЫ. ЖУРНАЛЫ».
ИНДЕКС ПОДПИСКИ — 72082



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздравсоцразвития России)**

ПРИКАЗ

15 сентября 2010 г.

№ 1099

Москва

Об утверждении устава федерального государственного учреждения
«Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии»
Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации в новой редакции

В соответствии с Положением о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 г. № 321, и распоряжением Правительства Российской Федерации от 10 сентября 2008 г. № 1300-р приказываю:

1. Переименовать федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» в федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

2. Утвердить прилагаемый устав федерального государственного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в новой редакции (далее — Устав).

3. Директору федерального государственного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации Кубановой Анне Алексеевне:

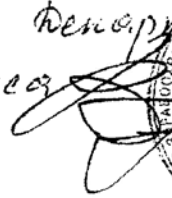
в месячный срок обеспечить в установленном порядке государственную регистрацию Устава;


в десятидневный срок после государственной регистрации представить в Департамент имущественного комплекса нотариально заверенную копию Устава и нотариально заверенную копию свидетельства о внесении записи в Единый государственный реестр юридических лиц.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на директора Департамента имущественного комплекса С.Е. Жука.

Министр


Т.А. Голикова

Комму Версия
Заместитель Директора Департамента
имущественного комплекса  *Азотов*



Общероссийская общественная организация
«Российское общество дерматовенерологов и косметологов»



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

**XI ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ**

г. Екатеринбург — 09 ноября 2010 г.

**Конференция Российского Общества
дерматовенерологов**

Переименовать организацию
в **Общероссийскую общественную организацию**
«Российское общество дерматовенерологов и косметологов»

/Решение конференции/

Полное официальное наименование Организации на русском языке –
Общероссийская общественная организация **«Российское общество
дерматовенерологов и косметологов»**, сокращенное наименование
ООО «РОДVK», полное официальное наименование на английском языке –
**All-Russian non-profit public organization “Russian Society
of Dermatovenereologists and cosmetologists”**,
сокращенное наименование на английском языке **“RSDVC”**.

ПРЕПАРАТЫ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ

Inhibitors of tumor necrosis factor-alpha for treatment of psoriatic patients

L.F. ZNAMENSKAYA

Об авторе:

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

Изложены современные представления о роли цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний. Описано биологическое действие фактора некроза опухолей альфа и его растворимых рецепторов на клетки организма. Приведены данные об участии фактора некроза опухолей альфа в формировании воспалительных повреждений в коже и суставах при псориазе. Обоснована терапия среднетяжелых и тяжелых форм псориаза биологическими генно-инженерными антицитокиновыми препаратами, дана их сравнительная характеристика.

Ключевые слова: цитокины, фактор некроза опухолей альфа, псориаз, биологические генно-инженерные антицитокиновые препараты: инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт.

The article describes current concepts of the role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory diseases. The authors describe the biological action of tumor necrosis factor-alpha and its soluble receptors on body cells. They also provide data on the role of tumor necrosis factor-alpha in the formation of skin and joint inflammatory affections at psoriasis. The authors substantiate treatment of medium to severe forms of psoriasis with biological gene-engineered anti-cytokine drugs, and provide their comparative characteristics.

Key words: cytokines, tumor necrosis factor-alpha, psoriasis, biological gene-engineered anti-cytokine drugs: Infliximab, Adalimumab and Etanercept.

В последние десятилетия изучение роли цитокинов в патогенезе некоторых воспалительных заболеваний стало одним из ключевых моментов для создания принципиально новых лекарственных средств. Появление биологических препаратов, направленных на ингибирование провоспалительных цитокинов, существенно изменило тактику ведения больных такими хроническими заболеваниями, как ревматоидный артрит, болезнь Крона и псориаз.

Цитокины — низкомолекулярные гликопротеины, которые участвуют в передаче межклеточных молекулярных сигналов. К цитокинам относятся интерфероны (INF), интерлейкины (IL), хемокины, факторы некроза опухоли (TNF), колониестимулирующие факторы, факторы роста. Цитокины в основном выполняют в организме роль координаторов межклеточных взаимодействий: участвуют в процессах воспаления, созревания клеток, иммунного ответа, апоптоза, адгезии, хемотаксиса и др. [1, 2]. Поэтому в зависимости от выполняемых функций цитокины можно разделить на несколько групп: провоспалительные, противовоспалительные, цитотоксические, стимулирующие антителообразование, участвующие в аллергических реакциях, регулирующие клеточную пролиферацию и дифференцировку [3].

Один и тот же цитокин может выполнять разные функции одновременно или в зависимости от конкретных условий, например фазы воспалительного процесса. В здоровой коже и слизистых оболочках содержание клеточных субпопуляций иммунокомпетентных клеток и соотношение провоспалительных и противовоспалительных регуляторных цитокинов сбалансировано, что обеспечивает адекватный иммунный ответ на антигенное раздражение [4]. При хроническом воспалении нарушается баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. К цитокинам с провоспалительным действием относят IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α , INF- γ , с противовоспалительным — IL-4, IL-10, IL-11, эндогенные антагонисты рецепторов IL-1, трансформирующий фактор роста-b [5]. К отличительным особенностям цитокинов относятся локальность их действия, кратковременность существования, полифункциональность [6]. Различают интракринный, аутокринный, паракринный и эндокринный механизмы действия цитокинов [7]. Интракринный механизм осуществляется внутри клетки-производителя за счет связывания цитокинов со специфическими внутриклеточными рецепторами; аутокринный механизм — это воздействие секретируемого цитокина на саму секретирующую клетку; паракринный механизм — действие цитокинов на близко расположенные клетки и ткани; эндокринный механизм определяет действие цитокинов на расстоянии

от клеток-продуцентов. Например, IL-1, IL-6 и TNF- α помимо ауто- и паракринных воздействий могут оказывать дистантное иммунорегуляторное действие, пирогенный эффект, индукцию выработки белков острой фазы гепатоцитами, симптомы интоксикации и мультиорганные поражения при токсико-септических состояниях [1, 2]. Цитокины действуют по эстафетному принципу: воздействие цитокина на клетку вызывает образование других цитокинов (цитокиновый каскад). Исследования 80—90-х годов прошлого века показали, что Т-лимфоциты, макрофаги, кератиноциты, фибробласты производят широкий спектр цитокинов во время иммунного ответа [8]. Поскольку каждый цитокин способен регулировать собственную экспрессию, а также экспрессию других цитокинов в аутокринных и паракринных процессах, воспалительный ответ часто усиливается через каскад взаимных сигналов и поэтому должен соответствующим образом контролироваться. Одним из контролируемых механизмов является синтез провоспалительных и/или противовоспалительных цитокинов, функция которых заключается в ограничении продолжительности и степени воспалительного эффекта, для поддержания нормального уровня гомеостаза [9, 10].

Фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) действует как главный инициатор при запуске воспаления путем стимуляции синтеза других провоспалительных цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, макрофагально-гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, трансформирующего ростового фактора и INF- γ [10—15]. TNF- α может также быть вовлечен в апоптоз «старееющих» лимфоцитов [16]. TNF- α первоначально был выявлен как фактор, обеспечивающий геморрагический некроз опухолей *in vivo*. Была показана его антиопухолевая активность *in vitro* [18, 19]. Из-за его способности вызывать апоптоз некоторых злокачественных клеток TNF- α считали потенциальным агентом для терапии рака. Однако вскоре энтузиазм уменьшился, так как противоопухолевые свойства TNF- α оказались минимальными при серьезных побочных эффектах [20, 21].

По структуре TNF- α — гомотример, растворимая форма которого образуется из мембраноассоциированной путем расщепления так называемым TNF- α — конвертирующим ферментом. Биологическая активность TNF- α опосредуется связыванием его со специфическими мембранными рецепторами клеток-мишеней [22].

Рецептор I типа (TNF-RI) с молекулярной массой 55 кД экспрессируется почти всеми типами клеток организма и опосредует преимущественно воспалительные и цитотоксические эффекты TNF- α [23]. Характерной особенностью TNF-RI является наличие на С-конце так называемого «дома смерти» (death domain, DD), вовлеченного в TNF-опосредованный апоптоз [24]. Рецептор II типа (TNF-RII) с молекулярной массой 75 кД экспрессируется главным об-

разом клетками крови, лимфоидными и эпителиальными клетками и участвует в реализации пролиферативных процессов [25]. Связывание TNF- α с TNF-рецепторами приводит к активации факторов транскрипции (NF- κ B, AP-1, JNK и др.), которые в свою очередь регулируют активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. Кроме того, TNF- α индуцирует клеточный апоптоз посредством каспаза-зависимых механизмов [26, 27].

TNF- α оказывает воздействие на эндотелиальные клетки, нейтрофилы, лимфоциты, фибробласты, синовиоциты и многие другие клетки организма человека, что обуславливает разнообразие клинических проявлений его действия.

Выработка TNF, являющаяся ответом на антигенную стимуляцию, стимулирует секрецию других провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-6), хемокинов, простагландинов, лейкотриенов, активных форм кислорода, оксида азота, усиливает активацию нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов; активирует комплемент и коагуляцию, увеличивает молекулярную адгезию эндотелия лейкоцитов и тромбоцитов, в результате чего образуются микротромбы в сосудах микроциркуляторного русла. При этом повышается проницаемость сосудистой стенки [17, 28, 29].

TNF- α провоцирует локальные воспалительные изменения в сосудистой стенке. Эндотелиальные клетки при взаимодействии с TNF- α синтезируют большое количество вазодилаторов, таких как простагландин и оксид азота, что приводит к локальному усилению кровотока и, как следствие, к местному покраснению и повышению температуры. Кроме того, усиливается проницаемость сосудов, влекущая за собой локальное накопление жидкости, которая определяет формирование припухлости и возникновение болевых ощущений [29]. Под влиянием TNF- α происходит экспрессия адгезивных молекул на эндотелиальных клетках, в результате чего усиливается приток фагоцитов в очаг воспаления, что крайне важно для локализации инфекции. Кроме того, под влиянием TNF- α происходит экспрессия Р-селектинов и Е-селектинов на эпителиальных клетках сосудов. Селектины распознают углеводные радикалы на гликопротеиновых рецепторах циркулирующих в кровеносном русле лейкоцитов [29, 30]. Однако такое распознавание проходит при низкой аффинности. Лейкоциты, проходя мимо эпителиальных клеток, экспрессирующих Р- и Е-селектины, лишь замедляют движение, но не образуют прочных контактных связей. Под влиянием TNF- α индуцируются не только селектины, но и адгезивные молекулы ICAM-1 (из суперсемейства иммуноглобулинов), которые также экспрессируются на эпителиальных клетках. Взаимодействие ICAM-1 со своим лигандом LFA-1, представленным на фагоцитирующих клетках, как и в предыдущем случае, низкоаффин-

но. На этом фоне в процесс клеточного взаимодействия вступают молекулы IL-8, продукция которых обеспечивается активированными макрофагами инфекционного очага. Взаимодействие IL-8 со своим рецептором на поверхности фагоцитов приводит к такому конформационному изменению LFA-1, которое значительно повышает эффективность его связи с ICAM-1 [31]. В результате всех этих клеточно-молекулярных событий наступает важный момент в миграционном процессе — остановка движения фагоцитов по кровеносному руслу. После установления достаточно прочной связи между фагоцитами и эндотелиальными клетками начинается переход клеток через эндотелиальную стенку сосудов. Проникновение реализуется взаимодействием тех же молекул LFA-1 и дополнительных молекул CD31, экспрессирующихся как на лейкоцитах, так и на эпителиальных клетках в местах плотного соединения клеток. Именно эти молекулы обеспечивают диапедез фагоцитов — проход через эпителиальную стенку в место развития воспалительной реакции. Впоследствии прошедшие через эндотелиальную стенку фагоциты мигрируют непосредственно в очаг воспаления, перемещаясь по градиенту плотности, создаваемому IL-8 [28, 31]. TNF- α посредством стимуляции IL-8 вызывает накопление нейтрофилов в очаге воспаления. При псориазе нейтрофилы в свою очередь вследствие аутокринной секреции могут быть основными источниками IL-8 в пределах патологически изме-

ненной кожи, в результате чего образуется микроабсцесс и формируется пустула [32].

TNF- α регулирует не только воспалительные реакции, но также «подвижность» кератиноцитов, клеточный цикл и апоптоз. Во взаимодействие с кератиноцитами вовлекается множество хемокинов, активированных TNF- α , в результате чего происходит усиление пролиферации и восстановление компонентов базальной мембраны и коллаген-деградировавших протеаз. TNF- α влияет на регуляцию актина и интегрина — специфических рецепторов, с помощью которых осуществляются адгезионные контакты клетки с внеклеточным матриксом, в результате происходит усиление «подвижности» кератиноцитов [33].

С помощью простагландинов и лейкотриенов TNF- α способствует разрушению костной ткани и нарушению всасывания протеогликанов. Под действием TNF- α происходит ингибирование синтеза хряща. TNF- α стимулирует активность нейтрофилов и фибробластов, в результате чего синтезируется множество ферментов, включая коллагеназу и металлопротеиназы, которые напрямую оказывают повреждающее действие на костную ткань и суставы [34, 35].

Под влиянием TNF- α повреждаются гепатоциты, что ведет к увеличению белков острой фазы и системным эффектам, сопровождающимся лихорадкой. TNF- α может стимулировать образование тканей и сосудов, увеличивая синтез прокоагулянтных

Таблица

Биологические эффекты TNF- α [39—53]

Клетки-мишени	Биологические эффекты TNF- α
Клетки сосудистого эндотелия	Усиление экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) посредством активации NF- κ B. Стимуляция ангиогенеза Нарушение антикоагулянтной активности (стимуляция синтеза тканевого фактора, подавление синтеза тромбомодулина)
Лимфоциты	Усиление взаимодействия CD 40 с CD 40 лигандом
Дендритные клетки	Способствует созреванию клеток и их миграции из нелимфоидных органов во вторичные лимфоидные органы
Нейтрофилы	Активация
Тромбоциты	Активация
Фибробласты	Пролиферация
Синовиоциты	Пролиферация
Провоспалительные цитокины	Индукция синтеза IL-1, IL-6, IL-8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора
Провоспалительные хемокины	Индукция синтеза RANTES, MIP-1a, MCP-1
Другие провоспалительные медиаторы	Индукция синтеза ПГЕ2 посредством активации ЦОГ-2, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, оксида азота и реактивных форм кислорода
Металлопротеиназы	Индукция синтеза коллагеназы, желатиназы, стромелизина
Другие эффекты	Усиление боли Индукция кахексии Индукция лихорадки Мобилизация выхода кальция из костей Модулирование апоптоза

белков и в то же время уменьшая количество антикоагулянтных белков [36—38].

Основные биологические эффекты TNF- α приведены в таблице.

Псориаз (чешуйчатый лишай) — иммунопатологический гиперпролиферативный процесс [54]. Распространенные кожные высыпания и/или поражения суставов существенно влияют на качество жизни больных, приводя подчас к инвалидизации, что делает псориаз медико-социальной проблемой, требующей огромных затрат на лечение и реабилитацию пациентов. Несмотря на усилия многочисленных исследователей, этиология и патогенез болезни окончательно не выяснены, однако показано вовлечение в патологический процесс Т-лимфоцитов и пролиферации кератиноцитов [55].

В развитии иммунного воспаления при формировании очага псориазического поражения некоторые авторы выделяют последовательность фаз воспалительных реакций: I фаза — повреждение клеточных структур эпидермиса и дермы, при этом в месте тканевой деструкции повышается проницаемость эпидермального фактора для антигенов; II фаза — включение пусковых механизмов с аномально повышенным высвобождением кератиноцитами, клетками Лангерганса воспалительных цитокинов, приводящих к вазодилатации, повышению сосудистой проницаемости, миграции в кожу клеточных элементов крови, активации и дифференцировке Т-лимфоцитов, составляющих основную часть клеточного инфильтрата дермы, секреции Th1- и Th2-клетками цитокинов; III фаза — стимуляция клеточной активности эпидермиса (гиперпролиферация кератиноцитов) под влиянием цитокинов, факторов эпидермального и лимфоцитарного происхождения [28, 29, 55].

Активация CD4+ Т-лимфоцитов индуцирует ряд иммунных реакций, в том числе активацию макрофагов, синтезирующих широкий спектр провоспалительных медиаторов, в первую очередь цитокинов, таких как TNF- α и IL-1. TNF- α запускает цитокиновый каскад, стимулируя синтез не только IL-1, но и других провоспалительных медиаторов, значение которых в патогенезе псориаза установлено: IL-2, IL-6, IL-8, инсулиноподобного фактора роста, эпидермального фактора роста, фактора, стимулирующего макрофаги и др., именно поэтому TNF- α отводят ключевую роль в развитии псориаза [56—58]. Значимость TNF- α в патогенезе псориаза доказывается и следующими фактами. У больных псориазом выработка TNF- α циркулирующими лимфоцитами и макрофагами повышена по сравнению со здоровыми людьми [59]. Уровень TNF- α повышен как в псориазических бляшках [60], так и в сыворотке крови и синовиальной оболочке при псориазическом артрите [61]. При этом уровень TNF- α коррелирует с активностью псориаза. Увеличенное число рецепторов TNF- α также связано

с активностью заболевания. Мутация в промоторном участке гена TNF- α ассоциируется с началом псориазического артрита в молодом возрасте (TNF- α -308A и TNF- α - β -1B2 аллели) [62]. Одновременно отмечают дефицит регуляторных Th2-клеток, противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-4, IL-11, растворимых физиологических антагонистов TNF-рецепторов и IL-1 (TNFR и IL-1Ra соответственно) [63].

Последние достижения в изучении иммунопатогенеза псориаза были сфокусированы на роли небольшой группы ключевых регулирующих цитокинов — IL-12, IL-23 и группы структурно схожих молекул, которые влияют на созревание Т-лимфоцитов и высвобождение провоспалительных факторов этими и другими клетками иммунной системы. Результатом научных исследований явилось предположение об особой роли IL-23 в развитии инфильтрации, эритемы кожи, эпидермальной гиперплазии и акантоза опосредованно через другие воспалительные цитокины, такие как TNF- α и IL-22 [64, 65].

Исходя из патогенеза псориаза теоретически обоснованным методом лечения больных является терапия биологическими генно-инженерными препаратами. Стратегия биологической терапии при псориазе предусматривает следующие направления: элиминацию патологических Т-клеток, блокирование активации Т-клеток или миграции их в ткани, иммунную коррекцию для изменения эффектов цитокинов (повышение уровня Th2 для нормализации дисбаланса Th1/Th2), связывание постсекреторных цитокинов или их рецепторов [66].

Конец XX и особенно начало XXI века ознаменовались существенным прогрессом в фармакологии воспалительных заболеваний человека. В 1975 г. был открыт способ создания моноклональных антител, в основу которого была положена теория селекции клонов Ф.М. Бернета [67]. Так началось развитие исследований по созданию антицитокиновых препаратов (синонимы: биологических модификаторов иммунного ответа, biologics, biologic response modifiers) [68]. Основным направлением в этой области стало создание моноклональных антител к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток или провоспалительным цитокинам, а также рекомбинантных противовоспалительных цитокинов или естественных ингибиторов цитокинов (растворимых рецепторов или антагонистов рецепторов) (см. рисунок) [69].

Теория селекции клонов Ф.М. Бернета дала ответ на вопрос, почему, попадая в организм, антиген вызывает синтез именно тех антител, которые специфично реагируют с ним. Последующие эксперименты полностью подтвердили положение о том, что антитела формируются еще до встречи с антигеном. Предназначение антигена заключается в том, чтобы отыскать нужную клетку, несущую на своей мембране антитело, реагирующее именно с ним,

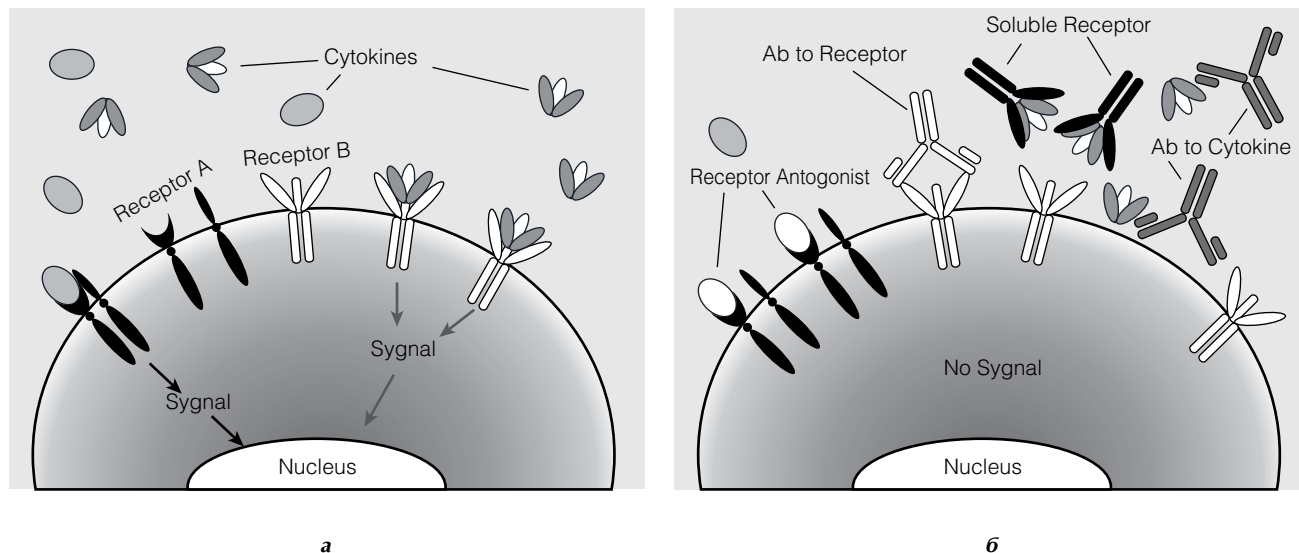


Рис. Биологические подходы к блокированию цитокинов: а — иммуноассоциированная система воспаления, состоящая из множества различных цитокинов и цитокиновых рецепторов, из которых два генерируют сигналы к синтезу цитокина; б — блокирование этих цитокиновых сигналов может быть достигнуто различными подходами: блокадой рецептора цитокина свободными рецепторами или моноклональными антителами к эндогенным цитокинам. Ab — антитело (TNF-alpha Inhibitors. Edited by J.M. Weinberg and R. Buchholz, 2006)

а затем активировать эту клетку. Активированная клетка вступает в деление и дифференциацию, что приводит к возникновению из одной клетки 500—1000 генетически идентичных клеток (клонов), синтезирующих один и тот же тип антител, способных специфически распознавать антиген и соединяться с ним [66, 69, 70].

Названия препаратов, созданных на основе моноклональных антител, отражают их структуру и основные свойства. Так, препараты с окончанием «-цепт» блокируют цитокин и предотвращают его биологическую функцию; препараты с окончанием «-ксимаб» содержат мышинные антитела и, связываясь с TNF- α , блокируют его, с окончанием «-мумаб» — гуманизированные моноклональные антитела с аналогичным механизмом действия [69, 71].

Наибольший опыт применения антицитокиновых препаратов в дерматологии накоплен при использовании моноклональных антител к TNF- α у больных псориазом. Инфликсимаб зарегистрирован в России для лечения псориазического артрита в апреле 2005 г., для лечения псориаза в апреле 2006 г. [70—72] и вошел в перечень лекарственных средств, для дополнительного льготного обеспечения граждан, имеющих право на государственную социальную помощь (приказ № 2578-Пр/05 от 15.11.2005).

Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела, состоящие из вариабельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышинных моноклональных антител к TNF- α , соединенных с фрагментом молекулы IgG1k чело-

века, занимающей 2/3 молекулы антитела и обеспечивающей ее эффекторные функции [72, 73]. Инфликсимаб связывается с TNF- α с высокой специфичностью, аффинностью и авидностью, образует стабильные комплексы с TNF- α , подавляет биологическую активность свободного и мембраноассоциированного TNF- α . Специфичность инфликсимаба по отношению к TNF- α подтверждена его неспособностью нейтрализовать цитотоксический эффект лимфотоксина альфа (LT- α или TNF- β) — цитокина, который может присоединяться к тем же рецепторам, что и TNF- α [74]. По данным фармакокинетических исследований, максимальная концентрация инфликсимаба в плазме пропорциональна вводимой дозе, объем распределения соответствует внутрисосудистому, а период полужизни составляет 8—12 дней. При повторном введении инфликсимаб не накапливается в организме, его концентрация в крови соответствует вводимой дозе [75]. Инфликсимаб вводится внутривенно в дозе 5 мг на 1 кг массы тела как в режиме монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом. Длительность инфузии около 2 ч. Вливания повторяют через 2 нед., через 6 нед. после первой инфузии, далее — каждые 8 нед. [76]. Инфликсимаб — белковый препарат, поэтому он не подвергается опосредованному метаболизму в печени системой цитохрома P-450. Поэтому генетический полиморфизм изоферментов P-450, нередко обуславливающий различную частоту токсических реакций на фоне приема химических лекарственных препаратов, не имеет существенного значения при лечении препаратом инфликсимаб [77]. Эффек-

тивность инфликсимаба продемонстрирована при ревматоидном артрите, болезни Крона, анкилозирующем спондилите, ювенильном идиопатическом артрите, болезни Стилла у взрослых, системных васкулитах, болезни Бехчета, полимиозите, первичном синдроме Шегрена, вторичном амилоидозе. В общей сложности по разным показаниям в мире инфликсимаб использован для лечения около 1 млн больных. Выраженный эффект инфликсимаба при аутоиммунной патологии, ассоциированной с Th1-типом иммунного ответа, послужил основанием для изучения препарата при других заболеваниях со сходным патогенезом, а именно при псориазе [65, 73, 74, 78].

Адалимумаб (Хумира) — первый и пока единственный препарат, представляющий собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к TNF- α . Адалимумаб состоит из 1330 аминокислот и имеет молекулярную массу приблизительно 148 кД [79]. Он нейтрализует биологические функции TNF- α за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными рецепторами p55 и p75 рецепторами к TNF- α . Установлено, что адалимумаб изменяет иммунные реакции, которые индуцированы или регулируются TNF- α , включая изменения уровня молекул адгезии, ответственных за миграцию лейкоцитов к очагам воспаления. В отличие от инфликсимаба, который вводится внутривенно, адалимумаб вводится подкожно в дозе 80 мг, через 1 нед. вводят 40 мг подкожно. Поддерживающая терапия — 40 мг 1 раз в 2 нед. подкожно [80, 81]. Существующие данные свидетельствуют о том, что повторное применение Хумиры после 70-дневного и более перерыва в лечении приводит к возобновлению такого же самого клинического эффекта и не сказывается на безопасности применения препарата [82].

Этанерсепт — гибридный димерный белок, имеющий домен сцепления с рецепторами человеческого TNF. Этанерсепт получен с помощью рекомбинантной технологии ДНК и состоит из 934 аминокислот с приблизительно молекулярной массой 150 кД [83, 84]. Этанерсепт специфически связывает TNF- α , блокируя его взаимодействие с поверхностными рецепторами клеток, делая TNF- α биологически неактивным [85]. Этот препарат одобрен в США в качестве монотерапевтического средства для подкожного введения при лечении взрослых пациентов, страдающих среднетяжелой и тяжелой формами псориаза и являющихся кандидатами на прохождение курса системной терапии или фототерапии. Результаты исследований доказали клиническую оправданность терапии в начальной дозе 50 мг 2 раза в неделю с переходом на поддерживающую дозу 25 мг 2 раза в неделю [86].

Терапевтические моноклональные антитела являются относительно динамичными по сравнению с этанерсептом, поскольку они способны формировать большее число иммунных комплексов. Тримерная

структура TNF- α и бивалентная структура антител (адалимумаб и инфликсимаб) позволяют формировать иммунные комплексы за счет поперечного соединения нескольких IgG [87, 88]. Формирование множества иммунных комплексов увеличивает вероятность образования иммунных комплексов с большой массой, которые могут быстро очиститься от TNF- α . Адалимумаб, например, формирует много иммунных комплексов переменной массы, которые в конечном счете приводят к формированию теплоустойчивой молекулы, состоящей из круглой цепи чередований трех молекул адалимумаба и молекулы, которая имеет массу приблизительно 598 кД. Иммунный комплекс такой массы очистится от молекулы TNF- α очень быстро, таким образом делая адалимумаб очень эффективной молекулой для того, чтобы связать и удалить TNF- α из циркуляции [89].

Биологические ингибиторы TNF- α являются чужеродными белками и поэтому обладают потенциальной иммуногенностью [90]. Возможные клинические эффекты, являющиеся результатом иммуногенности, дают начало патологическим нарушениям, включая возникновение серьезных аллергических или анафилактических реакций [91, 92]. В фармакологической перспективе иммунный ответ на чужеродный белок, входящий в состав ингибиторов TNF- α , может ослабить действие этих препаратов и ускорить их выведение [93, 94].

Этанерсепт по результатам исследований отличается низким процентом иммуногенности. Уровень антиэтанерсептальных антител в клинических испытаниях у пациентов с ревматоидным артритом и псориазом составил 2 и 0% соответственно [95, 96].

В результате структурного подобия человеческого IgG₁ адалимумаб отличается меньшей иммуногенностью по сравнению с инфликсимабом или этанерсептом [97]. Антиадалимумабные антитела формируются намного реже по сравнению с инфликсимабом [98]. Уровень антител у пациентов, получающих инфликсимаб, имеет нижнюю границу 8,68%, в то время как у пациентов, получающих адалимумаб, — 6,12% [88]. Сопутствующая терапия метотрексатом сопровождается уменьшением уровня антител к обоим лекарствам [90].

Внедрение в клиническую практику биологических модификаторов иммунного ответа стало одним из наиболее крупных достижений медицины последних десятилетий. Основным достоинством антицитокиновых препаратов является их патогенетическая направленность в лечении больных псориазом и высокая терапевтическая эффективность.

Литература

1. Andreakos E.T., Foxwell B.M., Brennan F.M., Maini R.N., Feldmann M. Cytokines and anticytokine biologicals in autoimmunity: present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002; 13: 299–313.

2. Авдеева Ж.И., Алпатова И.А., Медуницын Н.В. Препараты системы цитокинов / Авдеева Ж.И., Алпатова И.А., Медуницын Н.В. // Цитокины и воспаление. Санкт-Петербург 2002; 1: 2: 33.
3. Abbas A.K., Lichtman A.H. Cellular and molecular immunology. Philadelphia 2003; 83—105.
4. А.С. Симбирцев. Цитокины — медиаторы защитных реакций организма / Симбирцев А.С. Цитокины и воспаление. Санкт-Петербург 2002; 1: 2: 38—39.
5. Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.F., et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 701—705.
6. Abou-Raja S., Abou-Raja A., Helmii M. Serum levels of some proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-6, IL-17, IL-18) in psoriasis and psoriatic arthritis: reliable disease severity and disease activity biomarkers? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 523.
7. Goedkoop A.Y., Krann M.C., Teunissen M.B.M. et al. Early effects of tumor necrosis factor- α blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 769—773.
8. Albanesi C., De Vita O., Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol* 2007; 25 (6): 581—588.
9. Nickoloff B.J. The cytokine network of psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 871—884.
10. Murphy J.E., Robert C., Kupper T.S. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 602—608.
11. Neuner P. et al. Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 27—33.
12. Barker J.N. et al. Marked synergism between tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in regulation of keratinocyte derived adhesion molecules and chemotactic factors. *J Clin Invest* 1990; 85: 605—608.
13. Arend W.P., Dayer J.M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 151—160.
14. Asadullah K., Sterry W., Volk H.D. Analysis of cytokine expression in dermatology. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1189—1196.
15. Borish L.C., Steinke J.W. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 460—475.
16. Gupta S., Gollapudi S. Molecular mechanisms of TNF-alpha-induced apoptosis in aging human T cell subsets. *Int. J Biochem Cell Biol* 2005; 37 (5): 1034—1042.
17. Зайко Н.Н., Быца Ю.В. Патологическая физиология. М.: МЕДпресс-информ, 2004; 199.
18. Haranaka K., Carswell E.A., Williamson B.D., Prendergast J.S., Satomi N., Old L.J. Purification, characterization, and antitumor activity of nonrecombinant mouse tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3949—3953.
19. Heim M.E., Siegmund R., Illiger H.J., Klee M., Rieche K., Berdel W.E., Edler L. (1990) Tumor necrosis factor in advanced colorectal cancer: a phase II study. A trial of the phase I/II study group of the Association for Medical Oncology of the German Cancer Society. *Onkologie* 1990; 13: 444—447.
20. Lenk H., Tanneberger S., Muller U., Ebert J., Shiga T (1989) Phase II clinical trial of high-dose recombinant human tumor necrosis factor. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24: 391—392.
21. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухолей-альфа — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Е.Л. Насонов РМЖ. М., 2000; 8: 17: 718—22.
22. Malaguarnera L., Imbesi R., Di Rosa M., Scuto A., Castrogiovanni P., Messina A., Sanfilippo S. Action of prolactin, IFN-gamma, TNF-alpha and LPS on heme oxygenase-1 expression and VEGF release in human monocytes/macrophages. *Int. Immunopharmacol* 2005; 5 (9): 1458—1469.
23. Tartaglia L.A., Ayres T.M., Wong G.H., Goeddel D.V. «A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death». *Mol Cell Biol* 1993; 74: 845—853.
24. Beg A.A., Finco T.S., Nantermet P.V., Baldwin A.S. Tumor necrosis factor and interleukin-1 lead to phosphorylation and loss I κ B α : A mechanism for NF- κ B activation. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 3301—3310.
25. Loop T. Thiopental inhibits tumor necrosis factor alpha-induced activation of nuclear factor kappa B through suppression of kappa B kinase activity. *Anesthesiology* 2003; 99 (2): 360—367.
26. Bazzoni F., Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996; 334 (26): 1717—1725.
27. Black R.A., Rauch C.T., Kozlosky C.J., Peschon J.J., Slack J.L., Wolfson M.F., Castner B.J., Stocking K.L., Reddy P., Srinivasan S., Nelson N., Boiani N., Schooley K.A., Gerhart M., Davis R., Fitzner J.N., Johnson R.S., Paxton R.J., March C.J., Cerretti D.P. (1997). «A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells». *Nature* 1997; 385: 729.
28. Cunha F.Q., Poole S., Lorenzetti B.B., Ferreira S.H. The pivotal role of tumor necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 660—669.
29. Banno T., Gazel A., Blumenberg M. Effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) in epidermal keratinocytes revealed using global transcriptional profiling. *J Biol Chem* 2004; 279 (31): 32633—32642.
30. Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E., Dvorak A.M., Alon R., Luscinskas F.W. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-(alpha) activated vascular endothelium under flow. *Blood* 2005; 106: 584—589.
31. Федоров С.М., Самсонов В.А., Селицкий Г.Д. и др. Роль цитокинов в патогенезе дерматозов / С.М. Федоров, В.А. Самсонов, Г.Д. Селицкий. Вестн. дерматол. 1997; 1: 16—18.
32. Alvaro-Gracia J.M., Zvaifler N.J., Firestein G.S. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. V. Mutual antagonism between interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on HLA-DR expression, proliferation, collagenase production, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Clin Invest* 1980; 86: 1790—1798.
33. Shingu M., Nagai Y., Isayama T., et al. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 145—149.
34. Bertolini D.R., Nedwin G.E., Bringman T.S., et al. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 1986; 319: 516—518.
35. Dayer J.M., Beutler B., Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulate collagenase and prostaglandin E production by human synovial cells and dermal fibroblast. *J Exp Med* 1985; 162: 2163—2168.
36. Haworth C., Brennan D., Chantry D., et al. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor- α . *Eur J Immunol* 1991; 21: 2575—2579.
37. Brennan F., Chantry D., Turner M., et al. Inhibitory effects of TNF- α antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 2: 244—247.
38. Carlson D.L., Willis M.S., White D.J., Horton J.W., Giroir B.P. Tumor necrosis factor — alpha-induced caspase activation mediates endotoxin-related cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2005; 33 (5): 1021—1028.
39. Brennan F., Browne K.A., Green P.A., et al. Reduction of serum matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 3 in rheumatoid arthritis patients following anti-tumor necrosis factor therapy. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 643—650.
40. Cunha F.Q., Poole S., Lorenzetti B.B., Ferreira S.H. The pivotal role of tumor necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 660—669.
41. Dinarello C., Cannon J., Wolff S., et al. Tumor necrosis factor is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986; 163: 1433—1450.
42. Lupia E., Montarucchio G., Battaglia E., et al. Role of tumor necrosis factor- α and platelet-activating factor in neoangiogenesis induced by synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 1996; 26: 1690—1694.
43. Ahmadzadeh N., Shingu M., Nobunaga M. The effect of recombinant tumor necrosis factor- α on superoxide and metalloproteinase production by synovial cells and chondrocytes. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 387—391.
44. Macnaul K.L., Chartain N., Lark M., et al. Differential effects of IL-1 and TNF alpha on the expression of stromelysin, collagenase and their inhibitor, TIMP, in rheumatoid human synovial fibroblasts. *Matrix Suppl* 1992; 1: 198—199.

45. Carlson D.L., Willis M.S., White D.J., Horton J.W., Giroir B.P. Tumor necrosis factor — alpha-induced caspase activation mediates endotoxin-related cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2005; 33 (5): 1021—1028.
46. Tak P.P., Taylor P.C., Breedveld F.C., et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1077—1081.
47. Taylor P., Chapman P., Elliot M., et al. Reduced granulocyte traffic and chemotactic gradient in rheumatoid joints following anti-TNF α therapy. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 80.
48. Perkins D.J., Clair E.W., Misukonis M.A., Weinberg J.B. Reduction of NOS2 overexpression in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody. *Arthritis Rheum* 1998; 41, 2205—2210.
49. Rodriguez-Galan M.C., Bream J.H., Farr A., Young H.A. Synergistic effect of IL-2, IL-12, and IL-18 on thymocyte apoptosis and Th1/Th2 cytokine expression. *J Immunol* 2005; 174 (5): 2796—2804.
50. Alvaro-Gracia J.M., Zvaifler N.J., Firestein G.S. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. V. Mutual antagonism between interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on HLA-DR expression, proliferation, collagenase production, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor production by rheumatoid arthritis synovocytes. *J Clin Invest* 1980; 86: 1790—1798.
51. Saripalli Y.V., Gaspari A.A. Focus on: biologics that affect therapeutic agents in dermatology. *J Drugs Dermatol* 2005; 4 (2): 233—245.
52. Singh R., Robinson D.B., El-Gabalawy H.S. Emerging biologic therapies in rheumatoid arthritis: cell targets and cytokines. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17 (3): 274—279.
53. Duan H., Koga T., Kohda F., Hara H., Urabe K., Furue M. Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2001; 26 (2): 119—124.
54. Myers W., Opeola M., Gottlieb A.B. Common clinical features and disease mechanisms of psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6 (4): 306—313.
55. Hammerberg C., Arend W.P., Fisher G.J., Chan L.S., Berger A.E., Haskill J.S., Voorhees J.J., Cooper K.D. Interleukin-1 receptor antagonist in normal and psoriatic epidermis. *J Clin Invest* 1992; 90 (2): 571—583.
56. Ritchlin C. T. The pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. New applications for TNF inhibition. Immunex, Philadelphia 2000; 9: 20.
57. Austin L.M., Ozawa M., Kikuchi T. et al. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113 (5): 752—759.
58. Bonifati C., Carducci M., Cordiali F.P. et al. Correlated increases of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients—relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19 (5): 383—387.
59. Шегай М.М., Кешилева З.Б., Акышбаева Г.А. Роль некоторых цитокинов в развитии псориаза. М.М. Шегай, З.Б. Кешилева, Г.А. Акышбаева. *Вестн. дерматол.* 1998; 5: 7—13.
60. Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.F. et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 1993; 101 (5): 701—705.
61. Feldmann M., Maini R.N. Discovery of TNF-alpha as a therapeutic target in rheumatoid arthritis: preclinical and clinical studies. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 12—18.
62. Anandarajah A.P., Ritchlin C.T. Pathogenesis of psoriatic arthritis. Introduction to TNF/pathophysiology of TNF 7. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16 (4): 338—343.
63. Ritchlin C.T. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 406—412.
64. Gately M.K., Renzetti L.M., Magram J., et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Ann Rev Immunol* 1998; 16: 495—521.
65. Rizova Elena. Патофизиология псориаза, роль ИЛ 12/23 и новые подходы к лечению. Тезисы докладов. X Всероссийский съезд дерматовенерологов. М., 2008; 35.
66. Курдина М.И. Антицитокиновая терапия псориаза — шаг в будущее. М.И. Курдина. *Фарматека: Междунар. мед. журн.* 2004; 7: 59—65.
67. Владимиров В.В. Современные методы лечения псориаза. В.В. Владимиров. *Дерматология, приложение к журналу «Consilium Medicum»* 2006; 5: 4.
68. Granstein R.D. New treatments for psoriasis. *N Engl J Med* 2001; 345: 284—287.
69. Feldmann M., Maini R.N. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Ann Rev Immunol* 2001; 19: 163—196.
70. Уэйт Гиббс. Нанотела. Уэйт Гиббс. *В мире науки*, 2005; 11: 45—46.
71. Бадюкин В.В. Перспективы применения ингибиторов ФНО — в терапии псориатического артрита. В.В. Бадюкин. *Клин. фармакол. и тер.* 2005; 5—8.
72. Antoni C., Manger B. Infliximab for psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (28): 122—25.
73. Winterfield L., Menter A. Psoriasis and its treatment with infliximab-mediated tumor necrosis factor alpha blockade. *Dermatol Clin* 2004; 4: 437—447.
74. Инструкция по применению РЕМИКЕЙД № 01-11/89-07 от 15.05.2007; 13 с.
75. Gottlieb A.B., Evans R., Li S. et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (4): 534—42.
76. Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L.D., et al. Efficacy and safety of infliximab Monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1842.
77. Singri P., West D.P., Gordon K.B. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002; 138: 657—63.
78. Mendonca C.O., Burden A.D. Current concepts in psoriasis and its treatment. *Pharmacol Ther* 2003; 99: 133—147.
79. Keystone E. Adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30 (2): 349—364.
80. Humira® (adalimumab) [package insert]. North Chicago. Abbott Laboratories, 2003.
81. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A., Teoh L.A., Fischkoff S.A., Chartash E.K. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35—45.
82. Manger B., Lorenz H.M., Splekeler R. et al. Adalimumab (Humira) improves the signs and symptoms of joint, skin and nail manifestations of psoriatic arthritis (PsA): results from a German database of PsA patients receiving adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 528.
83. Enbrel® (etanercept) [package insert]. Thousand Oaks, Calif. Amgen Inc. and Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals 2004.
84. Zaragoza V., Pérez A., Sánchez J.L., Oliver V., Martínez L., Alegre V. Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101 (1): 47—53.
85. Papp K.A. et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1304—1312.
86. Leonard C.L. et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014—2022.
87. Sorbera L.A., Rabasseda X., Castaner R.M. Adalimumab: antiarthritic treatment of IBD. *Drugs Future* 2001; 26 (7): 639—646.
88. Kohno T., Stevens S.R., Louie J.S. Adalimumab and infliximab bind to Fc-receptor and CIq and generate immunoprecipitation—A different mechanism from etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (3): 400.
89. Roskos L.K., Davis G.C., Schwab G.M. The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Development Research* 2004; 61: 108—120.
90. Brimhall A.K., King L.N., Liclardone J.C., et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008; 159: 274—85.

91. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther* 2002; 24 (11): 1720—1740.
92. Dillman R.O. Human antimouse and antiglobulin response to monoclonal antibodies. *Antibody Immunocon Radiopharm* 1990; 3: 1—15.
93. Anderson P.J. Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 19—22.
94. Lobo E.D., Hansen R.J., Balthasar J.P. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93 (11): 2645—2668.
95. Moreland L.W. Soluble tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (Enbrel) as a therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin* 1998; 24: 579—591.
96. Goldsmith D.R., Wagstaff A.J. Etanercept: a review of its use in the management of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6 (2): 121—136.
97. Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharm Sci* 2001; 90: 1—11.
98. Farrell R.J., Alsahli M., Jeen Y.T., Falchuk K.R., Peppercorn M.A., Michetti P. (2003) Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124 (4): 917—924.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

Е.В. БРАТЦЕВА, С.В. РОТАНОВ

Current approaches to diagnostics of mycosis fungoides

E.V. BRATSEVA, S.V. ROTANOV

Об авторах:

Е.В. Братцева — аспирант ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

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

Рассмотрены преимущества и недостатки современных методов диагностики грибовидного микоза. Диагностика грибовидного микоза основывается главным образом на клинической картине заболевания, что представляет значительные трудности для врача-дерматовенеролога, особенно на ранних его стадиях, когда высыпания отличаются большим разнообразием. Лабораторными методами подтверждения диагноза являются гистологическое и иммунофенотипическое исследования биоптатов кожи из области поражения, а также определение клональности Т-лимфоцитов в коже методом полимеразной цепной реакции.

Ключевые слова: Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, диагностика.

The authors describe strong and weak sides of current methods for diagnostics of mycosis fungoides.

Diagnostics of mycosis fungoides is mainly based on the clinical presentation of this disease, which is a significant problem for a dermatovenerologist, especially at early stages of the disease when rashes are of different types. Laboratory methods used to confirm the diagnosis are microscopic examination and immunophenotypic analysis of skin biopsy samples from the affected region as well as determination of clonality of T-lymphocytes in the skin using the PCR method.

Key words: Cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, diagnostics.

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи представляют собой клинически и биологически гетерогенную группу неходжкинских лимфом. Они характеризуются клональной пролиферацией и миграцией в кожу атипичных Т-лимфоцитов или НК-клеток, при этом в период обследования пациента с целью постановки диагноза часто не обнаруживаются внекожных очагов роста опухоли. Классификация Всемирной организации здравоохранения (WHO-EORTC) насчитывает 8 видов первичных Т-клеточных лимфом кожи [1]; наиболее распространенным из них является грибовидный микоз (ГМ; *mycosis fungoides*), составляющий 1% всех неходжкинских лимфом и до 50% первичных лимфом кожи [2].

В США заболеваемость ГМ составляет 0,46 на 100 000 населения [3], в странах Европы — 0,28 среди мужчин и 0,15 среди женщин на 100 000 населения [4]. По данным Е.М. Лезвинской и соавт., в 2000 г. в Московской области этот показатель составлял 0,24 на 100 000 населения [5]. Национальный институт рака США указывает на рост интенсивного показателя заболеваемости первичными Т-клеточными лимфомами кожи на 0,29 случая

за каждое десятилетие (доля ГМ среди всех первичных Т-клеточных лимфом кожи в данном исследовании составляла 72%) [3]. Этот факт можно объяснить как увеличением влияния предрасполагающих этиологических факторов (например, ухудшением экологической обстановки), так и совершенствованием методов диагностики лимфопролиферативных заболеваний.

ГМ является заболеванием людей старшего возраста. Так, более 75% случаев ГМ наблюдается у пациентов старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55—60 лет. ГМ может также поражать детей и подростков, однако наблюдается это лишь в 1% случаев [6]. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 1,6—2,0:1 [2, 3].

Установлено наличие предрасполагающих генетических факторов, способствующих развитию первичной Т-клеточной лимфомы кожи. Риск этого заболевания возрастает у родственников первой линии больных Т-клеточной лимфомой кожи. Обнаружена ассоциация лимфомы кожи с геном *HLA-DR5*, носителем которого являются 31,5% пациентов с лимфомой кожи и 11% здоровых людей, и геном *HLA-DQB1*3* (72 и 49% соответственно) [7].

В настоящее время диагностика ГМ, особенно на ранних (I—II) стадиях, является одной из наиболее сложных проблем в практике дерматовенероло-

га. По данным разных авторов, от начала заболевания пациента до постановки диагноза проходит от нескольких месяцев до 7 лет (а по некоторым данным, и до 40 лет) [8]. В работе Ю.Г. Тарасенко и соавт. (2005) сообщается, что диагностика Т-клеточных лимфом кожи в настоящее время почти в половине случаев (46,4%) осуществляется на поздних (III и IV) стадиях, когда у 22,4 % больных обнаруживаются специфические поражения внутренних органов и метастазы [5].

В настоящее время не существует общепринятых диагностических критериев ГМ [9], а клинические руководства значительно различаются между собой в объеме рекомендуемых исследований, необходимых для постановки диагноза. Британская ассоциация дерматологов (British Association of Dermatologists, BAD) совместно с Группой по изучению лимфом кожи (UK Cutaneous Lymphoma Group) предлагают следующий алгоритм диагностических мероприятий (BAD/UKCLG guidelines) [10]:

- проведение повторных биопсий кожи из очагов поражения для гистологических и иммунофенотипических исследований и определения перестроек гена Т-клеточного рецептора;
- обследование дерматологом и онкологом (гематологом) с опытом диагностики и ведения больных первичной Т-клеточной лимфомой кожи всех пациентов с подозрением на ГМ (за исключением самых ранних стадий — IA);
- проведение компьютерной томографии (КТ) для всех пациентов, за исключением больных с ранней стадией ГМ (IA и IB);
- исследование периферической крови на наличие клеток Сезари, подсчет общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, определение уровня сывороточной лактатдегидрогеназы и других биохимических показателей крови, определение соотношения CD4/CD8 лимфоцитов, антител к HTLV-1, анализ перестроек гена Т-клеточного рецептора;
- трепанобиопсия и исследование аспирата костного мозга у больных с поздней стадией ГМ (IIB или выше).

Такой объемный алгоритм диагностики является желательным, но не всегда выполним, вследствие чего некоторые исследователи ставят под сомнение необходимость полного обследования пациентов с подозрением на ГМ, особенно на ранних его стадиях. Например, Р. Lenane и соавт. (2007) считают, что детальное обследование пациентов (рентгенография грудной клетки, магниторезонансная томография, исследование биоптатов лимфатических узлов и костного мозга) не является необходимым для постановки диагноза ГМ на ранних стадиях заболевания, а также при последующем клиническом наблюдении, так как применение этих диагностических методов не увеличивает вероятность правильной постановки диагноза. Не-

обходимыми методами, по мнению авторов, являются: клиническое наблюдение, гистологическое и иммунофенотипическое исследования биоптата из пораженного очага кожи, а также исследование с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) перестройки структур Т-клеточного рецептора [8]. Алгоритм диагностики ранних форм ГМ, предложенный Международным обществом лимфом кожи (International Society for Cutaneous Lymphoma), также содержит лишь основные критерии (см. таблицу) [9].

Таким образом, основными методами для постановки диагноза ГМ в настоящее время являются клиническое обследование, гистологическое и иммунофенотипическое исследования биоптатов из очагов поражения кожи, определение перестройки гена Т-клеточного рецептора. Клиническое обследование пациента остается основополагающим методом в диагностике ГМ, так как внимательный осмотр пациента дает возможность не только заподозрить, но и определить разновидность и стадию этого заболевания, а также установить оптимальную локализацию биопсирования кожи, от чего зависит достоверность результатов клинических лабораторных исследований.

Термин «грибовидный микоз» в настоящее время принято использовать только для классического варианта течения заболевания, описанного J.L. Alibert (1806), а затем В.А.Е. Bazin (1876) и характеризующегося поэтапной эволюцией морфологических элементов кожных проявлений: пятен, бляшек, узлов (тип Алибера-Базена); возможно развитие эритродермической формы. Соответственно в течении заболевания выделяют эритематозную, бляшечную и опухолевую стадии [1].

В эритематозной стадии высыпания чаще всего представлены единичными или множественными эритематозными пятнами на коже туловища или ягодиц. Характерно, что все виды высыпаний сопровождаются интенсивным зудом, иногда нестерпимым, однако могут и не вызывать субъективных ощущений. Описаны случаи, когда зуд в течение длительного времени (месяцев или лет) предшествовал появлению высыпаний и был единственным признаком болезни. При пойкилодермическом варианте ГМ (*Poikiloderma atrophicans vasculare*) высыпания представлены пятнистыми элементами с атрофией кожи в виде «папиросной бумаги», сочетающимися с телеангиэктазиями и пятнистой гиперпигментацией [11]. Однако на ранних стадиях ГМ (I—II) клинические проявления на коже могут иметь вид разнообразных эритем, уртикарноподобных, псориазо- и парапсориазоподобных, экземоподобных высыпаний. Нередко ГМ ошибочно диагностируется как атопический дерматит, розовый лишай, псориаз, вторичный сифилис и др. [12]. Бляшки на второй стадии ГМ обычно краснокоричневого цвета с четкими границами, однако

Таблица

Алгоритм диагностики ранних форм ГМ по N. Pimpinelli и соавт. (2005) [9]

Признаки	Критерии оценки	Количество баллов
Клинические		
Основные: Наличие стабильных и/или прогрессирующих пятен или бляшек	2 балла за основной и два дополнительных критерия 1 балл за основной и 1 дополнительный критерий	
Дополнительные: Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции		
Различные форма и размеры высыпаний		
Пойкилодермия		
Гистопатологические		
Основные: Поверхностный лимфоцитарный инфильтрат	2 балла за основной и два дополнительных признака 1 балл за основной и 1 дополнительный признак	
Дополнительные: Эпидермотропизм без спонгиоза		
Лимфоидная атипия (клетки с гиперхромными увеличенными ядрами или неправильной формы, церебриформными ядрами)		
Молекулярно-биологические		
Клональная перестройка гена Т-клеточного рецептора	1 балл	
Иммунорфологические		
Количество CD2+, CD3+, и/или CD5+ Т-клеток < 50%	1 балл за 1 или более признаков	
Количество CD7+ Т-клеток < 10%		
Эпидермально/дермальное несоответствие содержания CD2, CD3, CD5 и CD7		
Итого		

Примечание. Диагноз ГМ считается правомерным при общей сумме ≥ 4 баллов из любых разделов таблицы.

могут иметь вид колец с разрешением инфильтрации в центре [13]. В опухолевой стадии ГМ на коже появляются экзофитные, похожие на шляпку гриба («грибopodobные») опухоли, которые часто изъязвляются или некротизируются с присоединением вторичной инфекции. На этой стадии заболевания интенсивность зуда может значительно уменьшиться. Другим клиническим проявлением ГМ в опухолевой стадии является эритродермия, которая, однако, может быть ассоциирована и с синдромом Сезари. В 8—55% случаев ГМ на этой стадии может также трансформироваться в более агрессивный тип Т-клеточных лимфом — CD30+ крупноклеточную анапластическую лимфому. В отличие от первичных CD30+ крупноклеточных анапластических лимфом вариант ее клинического развития из ГМ имеет плохой прогноз с медианой выживаемости после трансформации 11—36 мес. [14]. В том случае если заболевание манифестирует с появления опухолевых элементов, минуя эритематозную и бляшечную стадии, диагноз ГМ является сомнительным [1].

На стадии внекожного распространения заболевания поражаются чаще всего селезенка, лимфатические узлы и легкие, кроме того, обнаруживаются характерные изменения в периферической крови. В то же время циркулирующие неопластические клетки могут быть обнаружены даже у больных с ограниченными проявлениями

заболевания [15, 16]. Увеличение лимфатических узлов обнаруживается у 20 и 50% пациентов с бляшечной или опухолевой стадией ГМ соответственно [17]. Однако их увеличение может быть обусловлено и реактивной гиперплазией в результате дренажа лимфы, поступающей из пораженных участков (так называемая дерматопатическая лимфаденопатия).

Помимо классического типа Алибера-Базена описано до 20 различных клинических и/или гистологических вариантов течения ГМ. Такие варианты его, как пойкилодермический, эритродермический (при отсутствии лейкоэмических проявлений не относится к синдрому Сезари), ихтиозиформный, буллезный и гипо- или гиперпигментированный, клинически протекают подобно классическому типу, поэтому их в настоящее время не рассматривают отдельно. Напротив, фолликулотропный ГМ, педжетоидный ретикулез, синдром гранулематозной «вялой» кожи имеют собственные клинические и гистологические особенности, поэтому их выделяют как подтипы ГМ [1, 18, 19].

Как было указано выше, дифференциальная диагностика ГМ по-прежнему остается сложной. Высыпания при ГМ настолько разнообразны, что это заболевание называют «великим имитатором» [12]. ГМ может имитировать как наиболее распространенные доброкачественные дерматозы (псориаз, контактный дерматит, экзему), так и более редкие —

гангренозную пиодермию, кольцевидную эритему [20], синдром Лайела (токсический эпидермальный некролиз) [21] и т. д. По данным Е.М. Лезвинской и соавт., при обращении пациентов на ранних стадиях заболевания правильный диагноз «Т-клеточная лимфома кожи» ставится лишь в 26% случаев. Среди ошибочно установленных диагнозов в этот период заболевания наибольший удельный вес занимают экзема (26,7%), аллергический контактный дерматит и токсидермии (11,4%), псориаз (8,5%) и некоторые другие дерматозы [5]. Описаны случаи везикулезных [22] и буллезных проявлений ГМ, им также могут сопутствовать высыпания на ладонях и подошвах, подобные дисгидротическим [23]. ГМ ладоней и подошв (*Mycosis fungoides palmaris et plantaris*), характеризующийся гипертрофическими папулами и бляшками, является редкой и трудной для диагностики формой ГМ из-за схожести клинической картины с псориазом, хроническими экзематозными дерматозами и дерматофитной инфекцией [24, 25]. Одноочаговый ГМ может имитировать болезнь Боуена [26].

Среди инфекционных заболеваний, сходных с клиническими проявлениями ГМ, можно отметить вторичный сифилис (особенно у пациентов, инфицированных ВИЧ-1) [27] и диссеминированный кокардиоидоз [28].

Одним из наиболее трудно дифференцируемых с ГМ заболеваний является псевдолимфома, обусловленная приемом некоторых лекарственных средств, которая может имитировать его по комплексу гистологических и клинических признаков. В случае появления распространенных высыпаний на коже, развития тяжелого гепатита, нейтропении псевдолимфома может привести к смерти пациента, если она ошибочно была диагностирована как ГМ и пациенту была назначена химиотерапия. В этих случаях в диагностике могут помочь только тщательно собранные анамнестические данные, а именно информация о приеме лекарственных препаратов. Наиболее частой причиной развития псевдолимфомы является прием препаратов из группы противосудорожных средств (карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, вальпроевой кислоты) [29].

Таким образом, диагностика лимфопролиферативных заболеваний кожи остается одной из самых сложных проблем в дерматологии, что объясняется как трудностями дифференциальной диагностики заболеваний этой группы с хроническими дерматозами, доброкачественными лимфоплазиями, так и необходимостью дифференциальной диагностики лимфопролиферативных заболеваний внутри самой нозологической группы. На коже могут развиваться клинические проявления при более чем 25 видах злокачественных опухолей лимфоидной системы, развивающихся в ней как первично, так и в результате прогрессии лимфом.

Гистологические исследования в диагностике ГМ

В настоящее время нет единого мнения по поводу гистологических критериев диагностики ГМ. Многие авторы указывают на необходимость проведения многократных биопсий кожи из различных участков поражения: как из старых и инфильтрированных элементов, так и из новых [9, 30]. Для увеличения достоверности гистологического исследования необходимо отменять лечение любыми наружными препаратами, особенно содержащими кортикостероиды, а также системными иммуносупрессантами за 2—4 нед. до проведения биопсии [9].

За последние 25 лет был предложен ряд гистологических и цитологических признаков для диагностики ГМ, многие авторы делали попытки обобщить и систематизировать эти данные [10, 31—33]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что наиболее важным диагностическим признаком является наличие атипичных лимфоцитов, которые выглядят немного больше в размерах, чем нормальные лимфоциты, и имеют гиперхромное церебриформное ядро с неровным контуром. Эти клетки разными авторами назывались как «микозные клетки» (*mycosis cells*), клетки Лютцнера или клетки Сезари. Специфичность этого признака составляет 88,9—92,3%, чувствительность — 53,3—100% [9, 32].

Другими патогномичными признаками ГМ являются: расположение лимфоидных клеток «цепочкой» в базальном слое эпидермиса (специфичность — 100%, чувствительность — 45,8%), наличие в эпидермисе лимфоцитов со светлым перинуклеарным ободком (*haloed lymphocytes*) (специфичность — 98,4%, чувствительность — 13,3%), папиллярного фиброза в дерме (специфичность — 100%, чувствительность — 66,7%), скопление лимфоцитов (не обязательно атипичных) в эпидермисе при отсутствии спонгиоза, так называемый «диспропорциональный эпидермотропизм» (специфичность — 84,1%, чувствительность — 36,7%). Микроабсцессы Потрие являются высокоспецифичным признаком ГМ (92,1%), однако встречаются лишь в 10% случаев при бляшечной стадии заболевания. Мультивариантным анализом установлено, что наилучшей диагностической комбинацией является обнаружение лимфоцитов с ядрами различных размеров и перинуклеарным ободком цитоплазмы и неровных контуров ядер [9]. Тем не менее диагностическая ошибка при использовании этих признаков составляет 21,51%. Во многих работах указывается также на важность специализации патоморфолога в области диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи, так как от опыта его работы в большой степени зависит диагностическая достоверность гистологического исследования.

Интересные данные были получены М.А. El-Darouti и соавт. (2006), которые выявили гистологические признаки заболевания в биоптатах здоровой

кожи больных ГМ (не ближе 5 см от очагов поражения). Полученные авторами данные не только не согласуются с современными критериями диагностики ГМ, но и ставят под сомнение корректность выделения клинических стадий развития заболевания и адекватность проведения местной терапии [34].

Проанализировав данные различных исследований, G. Burg и W. Kempf (2005) сообщили, что достоверность диагноза лимфомы кожи, подтвержденного только клиническими и гистологическими признаками, составляет от 50 до 75%; тогда как проведение иммунофенотипического исследования или ПЦР-исследования реаранжировки гена T-клеточного рецептора увеличивает достоверность диагноза до 80% [35].

Имунофенотипические методы в диагностике ГМ

Метод иммунофенотипирования (ИФТ) заключается в определении антигенов в клетках и тканях при помощи поли- или моноклональных антител. ИФТ располагает более чем 50 различными антителами: для определения кластеров дифференцировки (CD) на поверхности лимфоидных клеток, активационных антигенов, онкобелков, иммуноглобулинов различных классов, легких цепей и др.

Атипичные клетки при ГМ имеют фенотип зрелых T-клеток памяти: CD3+CD45RO+CD4+CD8-, в редких случаях может наблюдаться фенотип CD8+CD4-. Часто наблюдается aberrантный фенотип, т. е. потеря пан-T-клеточных антигенов CD2, CD3, CD5, CD7.

Достоверность диагностики ГМ зависит от выбранного метода диагностического исследования, способа обработки ткани, качества моноклональных диагностических антител, возраста пациента и выбранной (для исследований) группы контроля [36—39]. Например, для определения CD7 на замороженных срезах используются моноклональные антитела Leu-9, B-V7 и 3A1, при этом первые два маркера обладают наибольшей чувствительностью (59—88%) и специфичностью (87—98%). При определении CD7 на парафиновых срезах применяются антитела CD7—272, характеризующиеся специфичностью 100% и чувствительностью 81% [38]. Необходимо учитывать, что исследование, в котором были получены эти данные, проводилось с включением больных не только ранними формами ГМ, но и более поздними, что может завышать показатели клинической эффективности применения данных антител.

Уровень экспрессии антигенов в лимфоидном инфильтрате также зависит от вида изучаемого конкретного антигена и метода его исследования. В настоящее время определение экспрессии антигенов CD2, CD3 и CD5 является рутинным при ИФТ. Снижение экспрессии этих маркеров на T-клетках более чем на 50% является признаком T-клеточной лимфомы с чувствительностью 100%, однако в слу-

чае диагностики ГМ чувствительность метода снижается до 10%. Это положение также справедливо по отношению к дермоэпидермальной дискордантности результатов исследований CD2, CD3, CD5 и CD7. Роль антигенов CD13 [40], CD26, CD49d, CD60 в диагностике ГМ, а также анализа репертуара T-клеточного рецептора V-бета в настоящее время еще недостаточно ясна и требует дальнейшего изучения [41—43].

Новые исследования в области иммуногистохимии ГМ изменили сложившиеся взгляды на данное заболевание. Например, ранее ГМ рассматривался как CD4+ эпидермотропное лимфолифферативное заболевание, однако R. Dummer и соавт. (2002) описали вариант заболевания, клинически проявляющийся в виде бляшек и гиперпигментации, имеющий иммуногистохимическую картину мелкоклеточного инфильтрата CD3+CD8+, характеризующегося сродством к дермоэпидермальному сочленению. Методом ПЦР была подтверждена клональность T-лимфоцитов инфильтрата. В настоящее время эта клиническая форма рассматривается как доброкачественный CD8+ вариант ГМ [32, 44].

Молекулярно-биологические методы в диагностике ГМ

Дополнительным лабораторным методом, применяемым в диагностике ГМ, является определение T-клеточной клональности. При ГМ инфильтрат состоит из нормальных и значительно превосходящих по количеству измененных лимфоцитов, принадлежащих к одному клону. Этот клон может быть распознан по наличию в нем перестроек гена, кодирующего b- и/или g-цепь T-клеточного рецептора (TCR) [39]. Идентификация перестроек генов TCR осуществляется методом ПЦР, который в данном случае является более надежным, чем блоттинг по Саузерну (чувствительность указанных методов исследования составляет 90 и 59% соответственно) [45]. По данным разных исследователей, специфичность ПЦР исследования для идентификации реаранжировки гена T-клеточного рецептора из образцов пораженной кожи достигает 86—95,7%, тогда как чувствительность — 52—100% [9, 37]. Ложноположительные результаты при данном методе исследования обусловлены наличием при хронических дерматозах превалирующего клона T-лимфоцитов (в 6% случаев). Подобный феномен чаще всего встречается при эритродермической форме псориаза, лекарственно-обусловленной лимфоидной гиперплазии, мелкобляшечном параспориозе [46]. Моноклональность T-лимфоцитов инфильтрата является стабильным признаком только на опухолевой стадии ГМ.

Доминантный клон лимфоцитов может быть также обнаружен в сыворотке крови больных ГМ даже на ранних стадиях заболевания. Однако, по данным M.H. Delfau-Lague и соавт. (2000), в исследовании которых принимали участие 363 больных ГМ,

моноклональность Т-лимфоцитов, циркулирующих в периферической крови, обнаруживается лишь у 12,5% пациентов. Кроме того, в большинстве случаев этот клон не идентичен лимфоцитам, обнаруженным в биоптатах кожи больных. Авторы также обращают внимание на связь возраста пациентов с выявлением в крови клона Т-лимфоцитов, так как моноклональность обнаруживается в возрасте старше 60 лет. Это может объясняться как наличием клона цитотоксических лимфоцитов (Т-LGL), что часто встречается у здоровых пожилых людей [47], так и появлением популяции Т-LGL в ответ на опухолевую экспансию или различные методы лечения [48]. Таким образом, появление доминирующего клона Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов с ГМ, вероятно, не является специфическим признаком заболевания и не может использоваться для диагностики заболевания [49].

О. Degeuge и соавт. (2003) показали, что положительный результат ПЦР-исследования перестройки гена Т-клеточного рецептора лимфоцитов, полученных из образцов крови и биоптатов кожи (с участков, где до лечения имелись высыпания), сохранялся у 19 (70%) из 27 пациентов с ГМ, успешно прошедших курс лечения и достигших полной клинической ремиссии, подтвержденной результатами гистологических исследований [50, 51]. Указанный признак некоторые исследователи предлагают рассматривать как неблагоприятный при прогнозировании течения заболевания [15, 52].

В то же время отсутствие клональности в большинстве случаев ассоциируется с более длительным периодом ремиссии, поэтому некоторые авторы рекомендуют проведение ПЦР-исследования для оценки прогноза течения заболевания [51]. Однако в работе F. Vega и соавт. (2002) была показана значительная гетерогенность клонов Т-лимфоцитов, выделенных при исследовании биоптатов с разных участков кожного покрова больных ГМ на ранних стадиях [53]. Авторы считают, что прогностическим признаком может служить только выявление идентичного клона в высыпаниях разных локализаций [48].

Одной из новых медицинских технологий, направленных на разработку ранних методов диагностики ГМ, является применение лазерной микродиссекции кожи для отделения дермы от эпидермиса, в котором затем проводится ПЦР реаранжировки гена TCR [54]. Кроме того, некоторые исследователи считают более перспективным определение мутаций генов не гамма-цепи Т-клеточного рецептора, а альфа- или бета-цепей, в которых мутации встречаются значительно чаще. Пилотные исследования в этой области уже проводятся [55].

На настоящее время, по оценкам D. Johns (2003) [48], наличие или отсутствие клональности Т-лимфоцитов не является эквивалентом злокачественности или доброкачественности наблюдаемых патологических изменений в коже, так как этот

признак недостаточно коррелирует с клиническими признаками. Таким образом, ПЦР-исследование реаранжировки гена TCR в образцах кожи является вспомогательным критерием в диагностике ГМ.

В заключение следует отметить, что за последние 20—25 лет арсенал средств диагностики ГМ пополнился новыми современными методами исследования, включая иммуногистохимические и молекулярно-биологические технологии, которые в настоящее время применяют не только в исследовательских целях, но и в рутинной клинической практике. Были достигнуты значительные успехи в диагностике ГМ на его ранних стадиях, расширилось понимание природы хронических воспалительных дерматозов, таких как мелко- и крупнобляшечный параспориоз, пигментно-пурпурозные дерматозы, которые в настоящее время ряд авторов предлагает рассматривать как ранние стадии ГМ [40, 56, 57].

Тем не менее сохраняются определенные сложности в диагностике ГМ: для постановки диагноза требуются длительное клиническое наблюдение пациентов и многократные инвазивные травматические манипуляции — биопсии кожи. Поэтому поиск новых, более информативных и специфичных методов диагностики ГМ остается актуальным направлением научных исследований. Изучение новых маркеров этого заболевания и разработка методов их определения, особенно в сыворотке крови больных, позволят минимизировать количество диагностических биопсий кожи.

Литература

1. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768—3785.
2. Kim Y.H., Liu H.L., Mraz-Gernhard S. et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003; 139: 857—866.
3. Criscione V.D., Weinstock M.A. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007; 143: 854—859.
4. Vakeva L., Pukkala E., Ranki A. Increased risk of secondary cancers in patients with primary cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 62—65.
5. Лезвинская Е.М., Молочков В.А., Ларина Н.К. Заболеваемость злокачественными лимфомами кожи в Московской области и пути совершенствования лечебно-диагностической помощи больным. *Росс. журн. кожн. и венерич. болезней.* 2000; 4: 12—17.
6. Tsianakas A., Kienast A.K., Hoeger P.H. Infantile-onset cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1338—1341.
7. Jackow C.M., McHam J.B., Friss A. et al. HLA-DR5 and DQB1*03 class II alleles are associated with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 373—376.
8. Lenane P., Powell F.C., O'Keane C. et al. Mycosis fungoides—a review of the management of 28 patients and of the recent literature. *Int J Dermatol* 2007; 46: 19—26.
9. Pimpinelli N., Olsen E.A., Santucci M. et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1053—1063.
10. Whittaker S.J., Marsden J.R., Spittle M. et al. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095—1107.
11. Keehn C.A., Belongie I.P., Shistik G. et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control* 2007; 14: 102—111.

12. Zackheim H.S., McCalmont T.H. Mycosis fungoides: the great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 914–918.
13. Rosen S.T., Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 323–330, 513.
14. Vergier B., de Muret A., Beylot-Barry M. et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood* 2000; 95: 2212–2218.
15. Fraser-Andrews E.A., Woolford A.J., Russell-Jones R. et al. Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 117–121.
16. Muche J.M., Lukowsky A., Asadullah K. et al. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1997; 90: 1636–1642.
17. Vonderheid E.C., Diamond L.W., Lai S.M. et al. Lymph node histopathologic findings in cutaneous T-cell lymphoma. A prognostic classification system based on morphologic assessment. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 121–129.
18. Kim E.J., Lin J., Junkins-Hopkins J.M., Vittorio C.C., Rook A.H. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: an update. *Curr Oncol Rep* 2006; 8: 376–386.
19. Willemze R., Meijer C.J. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol* 2006; 33 (Suppl 1): 18–26.
20. Saada D., Lami M.C., Vabres P. et al. Mycosis fungoides presenting as annular erythema. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 35–37.
21. Speron S., Gamelli R. Toxic epidermal necrolysis syndrome versus mycosis fungoides. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18: 421–423.
22. Gantcheva M., Lalova A., Broshtilova V. et al. Vesicular mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 898–900.
23. Heliot I., Beylot-Barry M., Vergier B. et al. Cutaneous T-cell lymphoma bullosa: 2 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 639–642.
24. Spieth K., Grundmann-Kollmann M., Runne U. et al. Mycosis-fungoides-type cutaneous T cell lymphoma of the hands and soles: a variant causing delay in diagnosis and adequate treatment of patients with palmoplantar eczema. *Dermatology* 2002; 205: 239–244.
25. Kim S.T., Jeon Y.S., Sim H.J. et al. Clinicopathologic features and T-cell receptor gene rearrangement findings of mycosis fungoides palmaris et plantaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 466–471.
26. Yoo S.S., Viglione M., Moresi M., Vonderheid E. Unilesional mycosis fungoides mimicking Bowen's disease. *J Dermatol* 2003; 30: 417–419.
27. Liotta E.A., Turiansky G.W., Berberian B.J. et al. Unusual presentation of secondary syphilis in 2 HIV-1 positive patients. *Cutis* 2000; 66: 383–386, 389.
28. Crum N.F. Disseminated coccidioidomycosis with cutaneous lesions clinically mimicking mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 2005; 44: 958–960.
29. Choi T.S., Doh K.S., Kim S.H. et al. Clinicopathological and genotypic aspects of anticonvulsant-induced pseudolymphoma syndrome. *Br J Dermatol* 2003; 148: 730–736.
30. Кубанова А.А. (ред.) Клинические рекомендации. Дерматовенерология. М.: ДЭКС-Пресс, 2007.
31. Guitart J., Kennedy J., Ronan S. et al. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 174–183.
32. Smoller B.R., Detwiler S.P., Kohler S. et al. Role of histology in providing prognostic information in mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 311–315.
33. Santucci M., Biggeri A., Feller A.C. et al. Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous lymphoma study group investigation. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 40–50.
34. El-Darouti M.A., Marzouk S.A., Bosseila M. et al. Microscopic study of normal skin in cases of mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1043–1046.
35. Burg G., Kempf W. Cutaneous Lymphomas (Basic and Clinical Dermatology) Informa Health-care 2005; 592.
36. Goeldel A.L., Cornillet-Lefebvre P., Durlach A. et al. T-cell receptor gamma gene rearrangement in cutaneous T-cell lymphoma: comparative study of polymerase chain reaction with denaturing gradient gel electrophoresis and GeneScan analysis. *Br J Dermatol* 2009; 10 (<http://www.wiley.com>).
37. Bergman R., Faclieru D., Sahar D. et al. Immunophenotyping and T-cell receptor gamma gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 554–559.
38. Ormsby A., Bergfeld W.F., Tubbs R.R., Hsi E.D. Evaluation of a new paraffin-reactive CD7 T-cell deletion marker and a polymerase chain reaction-based T-cell receptor gene rearrangement assay: implications for diagnosis of mycosis fungoides in community clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 405–413.
39. Smoller B.R., Santucci M., Wood G.S., et al. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 1277–1311.
40. Bernier C., Nguyen J.M., Quereux G. et al. CD13 and TCR clone: markers of early mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 155–159.
41. Scala E., Narducci M.G., Amerio P. et al. T cell receptor-Vbeta analysis identifies a dominant CD60+ CD26- CD49d- T cell clone in the peripheral blood of Sezary syndrome patients. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 193–196.
42. Yoon J.S., Newton S.M., Wysocka M. et al. IL-21 enhances antitumor responses without stimulating proliferation of malignant T cells of patients with Sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 473–480.
43. Novelli M., Comessati A., Quaglino P. et al. CD26 expression on cutaneous infiltrates from patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) CD26 in cutaneous T-cell lymphoma patients. *Adv Exp Med Biol* 2003; 524: 223–234.
44. Dummer R., Kamarashev J., Kempf W. et al. Junctional CD8+ cutaneous lymphomas with nonaggressive clinical behavior: a CD8+ variant of mycosis fungoides? *Arch Dermatol* 2002; 138: 199–203.
45. Curco N., Servitje O., Lucia M. et al. Genotypic analysis of cutaneous T-cell lymphoma: a comparative study of Southern blot analysis with polymerase chain reaction amplification of the T-cell receptor-gamma gene. *Br J Dermatol* 1997; 137: 673–679.
46. Kandolf Sekulovic L., Cikota B., Stojadinovic O. et al. TCRgamma gene rearrangement analysis in skin samples and peripheral blood of mycosis fungoides patients. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007; 16: 149–155.
47. Khan N., Shariff N., Cobbold M. et al. Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8 T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly individuals. *J Immunol* 2002; 169: 1984–1992.
48. Jones D., Duvic M. The current state and future of clonality studies in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2003; 121: ix–x.
49. Delfau-Larue M.H., Wechsler J., Lepage E. 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: 2987–2992.
50. Dereure O., Balavoine M., Salles M.T. et al. Correlations between clinical, histologic, blood, and skin polymerase chain reaction outcome in patients treated for mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 614–617.
51. Delfau-Larue M.H., Dalac S., Lepage E. et al. Prognostic significance of a polymerase chain reaction-detectable dominant T-lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Blood* 1998; 92: 3376–3380.
52. Poszepczynska-Guigne E., Bagot M., Wechsler J. et al. Minimal residual disease in mycosis fungoides follow-up can be assessed by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 2003; 148: 265–271.
53. Vega F., Luthra R., Medeiros L.J. et al. Clonal heterogeneity in mycosis fungoides and its relationship to clinical course. *Blood* 2002; 100: 3369–3373.
54. Cerroni L.A.E., Ardigò M., Pütz B., Kerl H. Monoclonality of intraepidermal T lymphocytes in early mycosis fungoides detected by molecular analysis after laser-beam-based microdissection. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1154–1157.
55. Assaf C., Hummel M., Dippel E. et al. High detection rate of T-cell receptor beta chain rearrangements in T-cell lymphoproliferations by family specific polymerase chain reaction in combination with the GeneScan technique and DNA sequencing. *Blood* 2000; 96: 640–646.
56. Fink-Puches R., Wolf P., Kerl H., Cerroni L. Lichen aureus: clinicopathologic features, natural history, and relationship to mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1169–1173.
57. Hanna S., Walsh N., D'Intino Y., Langley R.G. Mycosis fungoides presenting as pigmented purpuric dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 350–354.

ТАКРОЛИМУС: 10 ЛЕТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.Л. БАКУЛЕВ

Tacrolimus: 10 years of successful clinical application

A.L. BAKULEV

Об авторе:

А.Л. Бакулев — профессор кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», д.м.н.

Такролимус (FK506) — первый представитель нового класса лекарственных средств — ингибиторов кальцинейрина, обладающий огромным потенциалом, который открывает возможность изменения существующих подходов к лечению различных дерматозов. Местные формы такролимуса проявляют активность за счет воздействия на пути сигнальной трансдукции в Т-лимфоцитах и ингибируют транскрипцию генов. Следствием этого является снижение Т-клеточного ответа на антигены. Чрескожная абсорбция такролимуса в очагах поражения выше, чем при нанесении на здоровую кожу, в связи с чем по мере выздоровления препарат проникает в кожу все в меньшем количестве. Системная абсорбция такролимуса в ходе лечения незначительна. Наибольший клинический опыт накоплен по применению такролимуса для лечения атопического дерматита. В ряде клинических исследований мазь такролимуса 0,03—0,3% эффективно уменьшала выраженность симптомов и тяжесть течения атопического дерматита у взрослых и детей. Более того, местная терапия такролимусом не сопровождалась сколь-нибудь значительными токсическими эффектами. Наиболее распространенной жалобой пациентов было местное раздражение в области нанесения мази, носившее транзиторный характер и не требовавшее прекращения терапии. На сегодняшний день такролимус является ценной и более безопасной альтернативой глюкокортикостероидам для лечения атопического дерматита, а также имеет потенциал для использования при лечении ряда других дерматозов, что требует дополнительного всестороннего изучения.

Ключевые слова: такролимус, ингибиторы кальцинейрина, атопический дерматит.

Tacrolimus (FK506) is the first drug from the new class of drugs — calcineurin inhibitors. It has a great potential and can change the current approaches to treatment of different dermatoses. Topical forms of Tacrolimus are activated due to the effect on T-lymphocyte signal transduction, and they also inhibit gene transcription. As a result, the T-cell response to antigens is alleviated. Percutaneous absorption of Tacrolimus in affection foci is higher than in healthy skin. Due to this a smaller amount of the drug is absorbed by the skin as long as the skin is healed. Systemic absorption of Tacrolimus is low in the course of treatment. The maximum clinical experience has been gained in the field of applying Tacrolimus for treatment of atopic dermatitis. In a number of clinical studies, 0.03—0.3% Tacrolimus ointment efficiently reduced the severity of symptoms and course of atopic dermatitis in adults and children. Moreover, topical treatment with Tacrolimus did not involve any substantial toxic effects. The patients most often complained of local irritations in the area where the ointment was applied, which were transient by nature and did not demand the drug withdrawal. Today Tacrolimus is a valuable and safer alternative to glucocorticosteroids for treatment of atopic dermatitis. It can also be used for treating other dermatoses, which demands additional all-round examination.

Key words: Tacrolimus, calcineurin inhibitors, atopic dermatitis.

В дерматологической практике за прошедшие двадцать лет появились несколько новых иммуномодуляторов. Циклоспорин А используется системно для лечения ряда дерматозов, включая атопический дерматит, псориаз и гангренозную пиодермию. Несмотря на большую роль в дерматологии, ряд ассоциированных с данным препаратом нежелательных лекарственных реакций (в частности, нефротоксичность и артериальная гипертензия) ограничивают его применение. Новые классы иммуномодуляторов, к которым относятся макролидные производные такролимус (FK506) и пимекролимус (SDZ ASM 981), проявляют активность при местном применении,

что дает возможность уменьшить системное воздействие, в результате чего эти препараты имеют значительно более высокое соотношение польза/риск.

В медицинской практике препараты с иммуносупрессивным действием наиболее часто используются при пересадке кожи и органов. Пациенты, перенесшие трансплантацию, обычно получают кортикостероиды или циклоспорин А с целью предотвращения отторжения. К сожалению, использование этих препаратов сопровождается серьезными побочными эффектами, что делает необходимым в каждом случае тщательно взвешивать соотношение риска и пользы. В трансплантологии некоторые из нежелательных лекарственных реакций неизбежны. Однако были разработаны новые иммуносупрессивные препараты, такие как

такролимус, совершившие революцию в системной иммуносупрессивной терапии за счет снижения риска развития тяжелых нежелательных лекарственных реакций. В дальнейшем были разработаны местные лекарственные формы такролимуса, позволившие широко внедрить его в качестве эффективного наружного средства лечения воспалительных заболеваний кожи с Т-клеточным механизмом патогенеза в дерматологическую практику.

В настоящем обзоре освещены вопросы применения такролимуса (FK506) для лечения атопического дерматита.

Историческая справка

Впервые такролимус был выделен из ферментативного бульона с культурой *Streptomyces tsukubaensis* — обитающего в почве микроорганизма, обнаруженного в области Цукубы, Япония [1].

Название «такролимус» образовано путем комбинации буквы «т» (в английском варианте — 't') от названия горы Цукуба (Tsukuba), где были взяты образцы почвы, «акрол» от «макролид» и «имус» от «иммуносупрессант» [2].

Изначально такролимус применялся системно для лечения пациентов, перенесших трансплантацию органов, с целью предотвращения отторжения трансплантата. Однако вскоре, благодаря интуитивной прозорливости некоторых ученых, было отмечено, что такролимус вызывал улучшение течения фоновых дерматозов у пациентов, которые получали его в связи с трансплантацией. Таким образом, открытие такролимуса привело к лучшему пониманию патогенеза ряда кожных заболеваний, в частности атопического дерматита [3]. В дальнейшем появились сообщения о местном применении такролимуса по другим показаниям, помимо атопического дерматита, и на сегодняшний день сфера применения данного препарата в дерматологии продолжает расширяться.

На рисунке представлен механизм действия препарата. В ходе иммунной реакции в отношении чужеродной субстанции при взаимодействии антигена с Т-клеточным рецептором происходит активация Т-клеток. В результате активации возрастает уровень Ca^{2+} внутри Т-лимфоцита, и ионы кальция связываются с кальмодулином, в свою очередь вызывая активацию фосфатазы кальцинейрина. Кальцинейрин воздействует

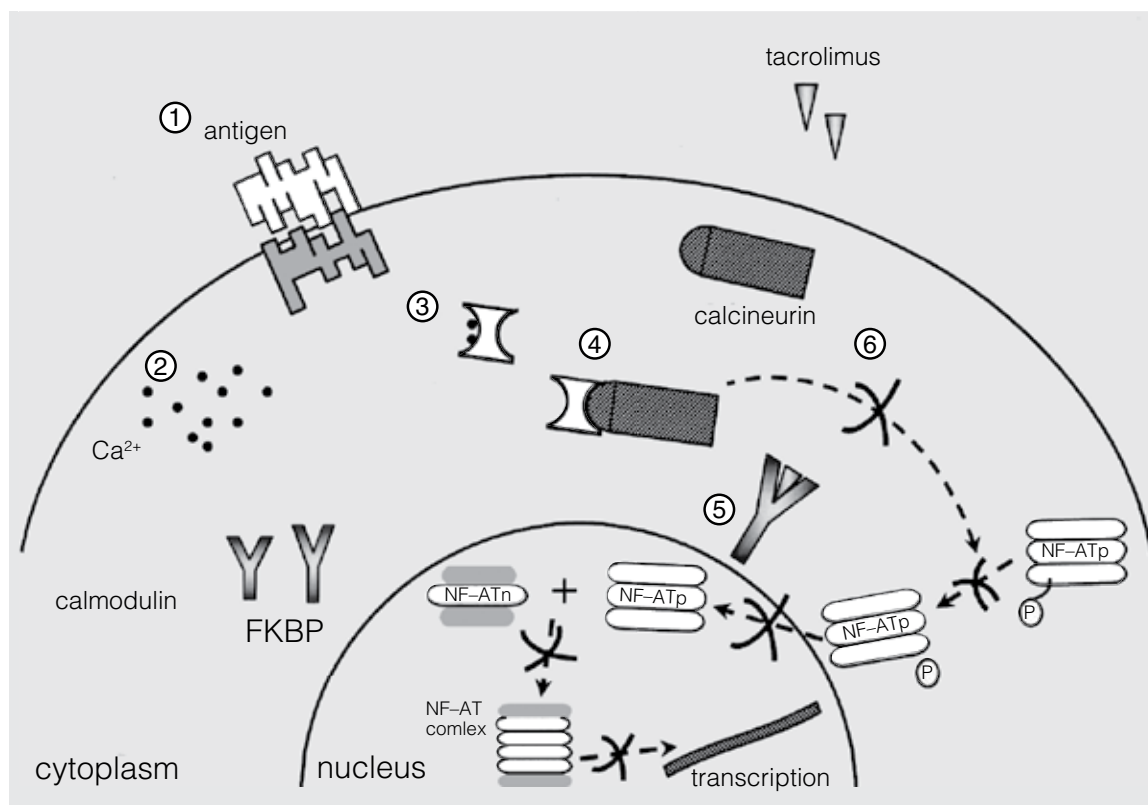


Рис. Механизм действия такролимуса (FK506). 1 — связывание антигена; 2 — повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} ; 3 — Ca^{2+} связывается с кальмодулином; 4 — происходит активация кальцинейрина; 5 — такролимус взаимодействует с FK-связывающим белком (FKBP); 6 — предотвращение дефосфорилирования NF-ATp. Последний не способен проникнуть в ядро, комплекс NF-AT не формируется, в итоге происходит ингибирование транскрипции [76]

на субъединицу уже существующего фактора активированных Т-клеток (NF-AT) и дефосфорилирует его. Образуется единственная форма NF-AT, которая может проникать из цитоплазмы в ядро. Проникнув сквозь ядерную мембрану, NF-AT формирует комплекс с ядерной субъединицей NF-AT. Данный комплекс может связывать промоторные участки нескольких генов, в частности интерлейкина (ИЛ)-2, -3, -4 и фактора некроза опухоли — альфа. Вследствие этого начинается транскрипция генов и развивается иммунная реакция против чужеродных антигенов за счет активации и дифференцировки стволовых клеток.

Иммуномодулирующий эффект такролимуса связан с тем, что данный препарат воздействует на пути сигнальной трансдукции и ингибирует транскрипцию генов. Точнее говоря, такролимус является пролекарством, которое, проникая в Т-клетки и связываясь с иммунофилинами, формирует комплекс, конкурентно связывающийся с кальмодулином и ингибирующий его. Это приводит к невозможности активации фосфатазы кальцинейрина, что предотвращает дефосфорилирование NF-AT и, таким образом, возможность проникновения NF-AT в ядро, вызывая ингибирование транскрипции генов. Результатом этого является пониженный Т-клеточный ответ на антигены.

Помимо этого, такролимус обладает широким спектром иммуномодулирующих эффектов при различных заболеваниях кожи за счет связывания с поверхностными клеточными глюкокортикоидными рецепторами и ингибирования адгезии тучных клеток, супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, снижения экспрессии молекулы межклеточной адгезии-1 и Е-селектина при повреждениях сосудов, а также угнетения экспрессии рецептора ИЛ-8 и FcεRI на клетках Лангерганса [4—6]. Известно, что клетки Лангерганса играют важную роль в патогенезе многих воспалительных заболеваний [7]. Имеются предположения, что активации клеток Лангерганса принимают участие те же механизмы, что и при активации Т-клеток; иными словами, существует зависимость активации FcεRI-специфичного фактора транскрипции от кальцинейрина [8]. Такролимус может подавлять экспрессию FcεRI. Клетки Лангерганса и другие дендритные клетки кожи являются важными мишенями действия такролимуса [7].

Также высказано предположение, что такролимус может повышать уровень белка р53 [2]. При местном применении такролимус снижает содержание мРНК ИЛ-1α, ИЛ-1β и макрофагального воспалительного белка (MIP)-2, что приводит к пролиферации клеток лимфатических узлов [9,10]. Такролимус ингибирует транскрипцию и выделение цитокинов, в частности ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, интерферона-γ, фактора некроза

опухоли-α и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора [11]. Кроме того, под действием такролимуса происходит ингибирование продукции цитокинов Т-хелперами (Th1 и Th2) [11].

У пациентов с атопическим дерматитом, как правило, наблюдается повышение уровня IgE в крови и эозинофилия [19]. В патогенезе данного дерматоза принимают участие оба типа Т-хелперов — Th1 и Th2. Тучные клетки участвуют в патогенезе за счет продукции медиаторов воспаления. Несущие Fcε-рецепторы клетки Лангерганса могут опосредовать Т-клеточный иммунный ответ. По сравнению с кожей здоровых лиц кожа больных атопическим дерматитом отличается пониженной экспрессией рецепторов ИЛ-10 [20]. В то же время в длительно существующих очагах поражения при хронически текущем атопическом дерматите экспрессия данных рецепторов близка к норме.

Считается, что эффект такролимуса при атопическом дерматите опосредован ингибированием активации Т-клеток, что влечет за собой снижение уровня IgE и пролиферации эозинофилов [2]. Помимо этого, такролимус ингибирует выделение гистамина и серотонина из тучных клеток [21, 22]. Такролимус может повышать экспрессию рецепторов ИЛ-10 в островоспалительных очагах поражения при атопическом дерматите [20]. Более того, он может вызывать подавление активации клеток Лангерганса, что отличает его действие от действия глюкокортикостероидов, которые индуцируют миграцию данных клеток из эпидермиса [23]. В исследовании [24] на 10 добровольцах со среднетяжелым атопическим дерматитом продемонстрировано, что на фоне местной терапии такролимусом наблюдалось отчетливое снижение экспрессии FcεRI рецепторов на поверхности клеток Лангерганса и воспалительных эпидермальных дендритных клеток. Наконец, было обнаружено, что такролимус дает противогрибковый эффект в отношении *M. furfur*, тогда как циклоспорин А не обладает таким свойством [18]. Этот эффект такролимуса по сравнению с другими методами лечения может привести к увеличению продолжительности ремиссии у страдающих атопическим дерматитом пациентов с локализацией поражений в области лица и шеи.

Свойства такролимуса

Абсорбция. Несмотря на относительно большую молекулярную массу — 822 Да, показатель абсорбции такролимуса при его нанесении на неповрежденную кожу составляет 3,1, 4,9 и 6,8 нг/см² в час для мази с концентрацией активного вещества 0,03%, 0,1% и 0,3% соответственно [1, 2]. Вызывает интерес тот факт, что абсорбция такролимуса не зависит от окклюзии и значительно выше при его нанесении на поврежденную кожу — 40 нг/см² в час.

Таким образом, в ходе местной терапии кожа пациента будет абсорбировать все меньшие количества такролимуса по мере его выздоровления. Подобная способность к саморегуляции является большим преимуществом такролимуса, так как уменьшает риск развития нежелательных лекарственных реакций в течение курса лечения [32].

В одном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании при трехнедельном курсе лечения мазью такролимуса в концентрации 0,03%, 0,1% и 0,3%, применяемой дважды в день, концентрация активного вещества в системном кровотоке была ниже 0,25 нг/мл у большинства пациентов [33]. Столь низкий уровень системной абсорбции характерен для большинства клинических случаев. Среднее время, требуемое для достижения пиковой концентрации такролимуса в крови, составляет 5–6 ч. после нанесения мази у взрослых и 2,5 ч. — у детей [34]. В другом исследовании биодоступность такролимуса при местном применении составила менее 0,5% [34]. При многократном нанесении такролимуса не отмечалось его кумуляции в коже или в крови [35].

В сравнении с циклоспорином А при местном применении такролимус в большей степени проникает в кожу [36]. В то же время в самой коже оба препарата обнаруживались примерно в равнозначных количествах. Благоприятный профиль абсорбции такролимуса может быть связан с его несколько меньшей липофильностью и меньшей молекулярной массой по сравнению с циклоспорином А (882 и 1202 Да соответственно).

При пероральном приеме абсорбция такролимуса вариабельна и незначительна. Биодоступность препарата колеблется от 5 до 67% [37].

Внутривенное введение такролимуса приводит к его наивысшей относительной тканевой концентрации в селезенке, легких и почках, затем по степени убывания следуют сердце, кожа и мышцы, потом жировая ткань и костный мозг и, наконец, печень, кости и кровь [38].

Метаболизм. При местном применении признаки кожного метаболизма отсутствуют. При системном введении метаболизм такролимуса опосредован изоферментом цитохромом P450 3A4 [1]. Метаболизм происходит в печени посредством СУР1А и СУР1В [37]. Исследования *in vitro* позволили идентифицировать восемь различных метаболитов. При интраперитонеальном введении SMS 201—995 активность такролимуса повышается и, таким образом, существует возможность снижения его дозы [39].

Выведение. При системном применении такролимус выводится с желчью. Клиренс составляет 2,25 л/ч., период полувыведения — 40 ч. [1]. Обнаружено, что у перенесших трансплантацию органов детей моложе 6 лет клиренс такролимуса выше по сравнению с более старшими детьми и взрослыми [40].

Клиническое применение такролимуса

Системное введение. Такролимус был изначально разработан как мощный иммуносупрессант, используемый при трансплантации различных органов. Аллоантигены донора вызывают Т-клеточную реакцию, которая может привести к отторжению трансплантата [41, 42]. Иммуносупрессивную терапию начинают сразу же по завершении операции трансплантации, после чего пациент переводится на поддерживающее иммуносупрессивное лечение, обычно уступающее по активности исходному. Успешное лечение возможно и при остром, и при хроническом отторжении. Такролимус может применяться перорально или внутривенно, при этом необходим тщательный мониторинг состояния пациента [43]. У пациентов, получающих такролимус, реже наблюдается острое отторжение трансплантатов почек, чем при использовании циклоспорина А [41]. Такролимус также применялся при трансплантации конечностей и кожи у людей и животных [44, 46—49]. Такролимус повышал эффективность лечения острой, тяжелой и стероидрезистентной реакции «трансплантат против хозяина» при пересадке стволовых клеток крови и костного мозга [50—53]. Наконец, у пациентов с саркомой Капоши такролимус давал возможность успешно контролировать заболевание [54].

Пероральная форма такролимуса применялась для лечения системной красной волчанки, воспроизведенной на мышинной модели, при этом повышалась выживаемость и уменьшались площадь поражений, гиперплазия, протеинурия и количество атипичных клеток [55]. При воспроизведенной на мышинной модели фенилкетонурии такролимус позволял устранить гипопигментацию [56]. Такролимус применялся также для лечения проявлений болезни Бехчета [57].

Системное применение такролимуса практикуется и в дерматологии. В одном исследовании под наблюдением В. Jegasothy и соавт. [58] находились пациенты с тяжелым резистентным к терапии псориазом, получавшие лечение пероральной формой такролимуса. Пациенты получали такролимус в дозе 0,3 мг/кг с целью предотвращения реакции отторжения трансплантата, при этом псориаз был фоновым заболеванием. На основании индекса PASI у всех пациентов через 1 нед. наблюдалось уменьшение симптомов, а через 4 нед. — полное разрешение псориазических поражений. В. Lemster и соавт. [30] продемонстрировали повышенную экспрессию ИЛ-8 в псориазических бляшках, чего не наблюдалось в здоровой коже. После системного применения такролимуса в дозе 0,1—0,3 мг/кг в день мРНК ИЛ-8 в очагах псориазического поражения больше не обнаруживалась. Через 12 нед. лечения наблюдалось значительное улучшение индекса PASI, однако экспрессия мРНК рецептора ИЛ-8 все еще продолжалась. А. Thomson и соавт. [26] сооб-

щили, что через 4 нед. после перорального лечения такролимусом в дозе 0,15 мг/кг в день в псориазных очагах поражения наблюдалось уменьшение количества Т-клеток, активированных рецепторов ИЛ-2 и индекса PASI.

Такролимус в дозе 0,3 мг/кг в день также с успехом применялся перорально для устранения симптомов резистентной к терапии гангренозной пиодермии [59].

Местное применение. Вероятно, в наибольшей степени заслуживают внимания эффекты такролимуса, наблюдаемые при его местном применении при лечении различных дерматозов. На сегодняшний день проведены десятки клинических исследований применения такролимуса в форме мази, в которых приняли участие более 20 000 человек.

Т. Ruzicka и соавт. [33] провели оценку эффективности мази такролимуса 0,03, 0,1 и 0,3% в рамках рандомизированного двойного слепого клинического исследования по лечению atopического дерматита. Выраженность симптомов дерматита оценивалась на основании шкалы, где каждому из оцениваемых параметров (например, эритема, отек, зуд и т. д.) присваивалось от 0 до 3 баллов, после чего полученные результаты суммировались для всех очагов поражения. Через 3 нед. лечения выраженность проявлений дерматита на туловище и конечностях снизилась на 66,7, 83,3 и 75,0% для трех концентраций такролимуса соответственно, при этом статистически достоверной разницы между группами не наблюдалось. Для сравнения, снижение выраженности симптомов atopического дерматита у пациентов, получавших плацебо, произошло только на 22,5%. Единственным побочным эффектом, сопровождавшим применение мази такролимуса, было чувство жжения в местах ее аппликации. Таким образом, можно утверждать, что краткосрочная терапия такролимусом эффективна при atopическом дерматите.

Ж. Hanifin и соавт. [60] установили, что эффективность применения мази такролимуса 0,03% и 0,1% при лечении atopического дерматита значительно превосходит плацебо. Согласно отчету у 632 взрослых пациентов, применявших такролимус дважды в день сроком до 12 нед., улучшение более чем на 90% в сравнении с исходными показателями отмечалось у 36,8% пациентов, получавших мазь 0,1%, у 27% — получавших мазь 0,03% и у 6,6% — получавших плацебо. Улучшение на 50% и более среди пациентов, получавших мазь такролимуса 0,1%, 0,03% и плацебо, наблюдалось у 72,7, 61,6 и 19,8% пациентов соответственно. Эффективность оценивалась на основании общей оценки врачом клинического ответа, относительной площади поражения, индивидуальных проявлений atopического дерматита, а также индекса площади поражения и тяжести экземы (EASI) по завершении лечения. Другие авторы также установили, что такролимус эффек-

тивен даже при тяжелых формах atopического дерматита [34, 61, 62].

В связи с отсутствием серьезных нежелательных лекарственных реакций такролимус является оптимальным выбором для лечения atopического дерматита при локализации поражений на лице. Н. Nakagawa и соавт. [63] сообщили, что мазь такролимус 0,03%, 0,1% и 0,3% по эффективности значительно превосходила циклоспорин А при лечении atopического дерматита данной локализации. Авторы отметили, что зуд в значительной мере купировался уже через 3 дня терапии такролимусом. В другом клиническом исследовании, проведенном Н. Aoyama и соавт. [64], авторы также с успехом применяли мазь такролимус 0,1% для лечения atopического дерматита с локализацией очагов поражения на лице.

С целью оценки влияния терапии такролимусом на качество жизни пациентов L. Drake и соавт. [65] провели клиническое исследование у взрослых пациентов и детей, призванное изучить субъективную оценку пациентами применения такролимуса. Исходные показатели сравнивались с таковыми через 12 нед. лечения. В их число входили выраженность наблюдавшихся у пациентов симптомов заболевания, их ощущения, влияние на рутинную и трудовую деятельность, отдых, отношения с окружающими и качество сна. В целом исследователи пришли к выводу, что atopический дерматит является тяжелым недугом, оказывающим влияние на многие сферы жизни пациента. Применение мази такролимуса в концентрации 0,03% и 0,1% приводило к значительному повышению качества жизни. Кроме того, как показатель общей удовлетворенности пациентов лечением можно отметить, что пациенты, использовавшие такролимус, выражали гораздо более сильное желание продолжать им лечение, чем пациенты контрольной группы.

В педиатрической практике при лечении детей с atopическим дерматитом эффективность такролимуса была аналогичной таковой у взрослых [33, 66—68]. В связи с тем, что кожа детей отличается повышенной сорбционной способностью по сравнению с кожей взрослых, назначение средств наружной терапии маленьким пациентам должно быть особенно тщательно взвешенным. У детей наблюдается более высокое соотношение площади поверхности кожи к массе тела, что может привести к созданию повышенной системной концентрации активного вещества и увеличению риска нежелательных лекарственных реакций [69].

А. Paller и соавт. [67] оценивали эффективность и безопасность мази такролимуса 0,03% и 0,1% при лечении 351 ребенка в возрасте 2—15 лет, страдавшего atopическим дерматитом среднетяжелого течения, в рамках рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, длившегося 12 нед. Средний возраст пациентов составил 6,1 года. Atopический дерматит тяжелого течения

наблюдался у 61,5% детей. Критерием эффективности терапии было достижение клинического улучшения на 90% и более (полное очищение кожи или очень выраженное улучшение) по завершении лечения. Такой результат наблюдался у 40,7% детей, получавших мазь такролимуса 0,1%, у 35,9% детей, получавших мазь такролимуса 0,03%, и у 6,9% — получавших плацебо. Количество пациентов, у которых по завершении лечения наблюдалось улучшение более чем на 50%, при использовании мази такролимуса 0,1%, 0,03% и плацебо составило 78,0, 72,6 и 26,7% соответственно. Мазь такролимуса в обеих концентрациях отличалась хорошей переносимостью, наблюдалось лишь незначительное количество побочных эффектов.

J. Hanifin [70] установил, что через 3 нед. применения мази такролимуса в концентрации 0,03% и 0,1% лечение было успешным у 54% детей, в то время как среди детей, получавших плацебо, этот показатель составил лишь 12%. Примечательно, что в группе, получавшей мазь-плацебо, наблюдалось большее количество местных нежелательных реакций (62%), чем в группах, получавших активный препарат (35%).

Особенно показательны данные метаанализа, проведенного Y. Jun и соавт. [27], в котором была осуществлена статистическая обработка сводных результатов 8 клинических исследований, проведенных в период с 1998 по 2005 г. В общей сложности в анализ было включено 349 детей, получавших лечение мазью такролимуса 0,03%, и 363 ребенка, получавших мазь такролимуса 0,1%. По результатам анализа можно утверждать, что лечение было эффективным и хорошо переносилось. Статистически значимых различий по критерию эффективности между группами пациентов, получавших мазь такролимуса в концентрации 0,03% и 0,1%, выявлено не было. При этом эффективность лечения такролимусом была значительно выше, чем эффективность терапии 1% гидрокортизона ацетатом и 1% пимекролимусом — в этих случаях различия были достоверны. Основными нежелательными реакциями при использовании такролимуса были жжение и зуд, при этом их частота не отличалась от таковой у пациентов, получавших плацебо, но была достоверно выше, чем у получавших гидрокортизона ацетат.

Применение мази такролимуса также изучалось у пациентов старческого возраста, страдавших атопическим дерматитом. Эффективность и безопасность лечения при этом были аналогичны тем, которые наблюдались при лечении взрослых [71].

Существуют сведения о том, что расовая принадлежность пациента может сказываться на эффективности наружной терапии атопического дерматита мазью такролимуса [60]. В группе пациентов негроидной расы применение мази такролимуса 0,1% привело к статистически достоверному улучшению

по сравнению с плацебо, однако для мази такролимуса 0,03% подобных различий с плацебо не наблюдалось. Это может быть связано с более низкой перкутанной проницаемостью у негров по сравнению с представителями белой расы, что обусловлено определенными особенностями их кожи. Следовательно, расовая принадлежность пациента может играть роль в прогнозировании ожидаемой эффективности лечения.

Есть некоторые свидетельства того, что терапевтический эффект местного применения такролимуса может быть относительно краткосрочным. Среди пациентов, у которых в ходе лечения наблюдалось улучшение клинической картины более чем на 90%, через 2 нед. по завершении терапии у 35% пациентов, получавших мазь такролимуса 0,03%, и у 41%, получавших мазь такролимуса 0,1%, была отмечена отрицательная динамика [71]. Среди детей, у которых в ходе лечения наблюдалось улучшение клинической картины более чем на 90%, отрицательная динамика через 2 нед. после прекращения лечения была отмечена у 54% пациентов, получавших мазь такролимуса 0,03%.

Длительное лечение атопического дерматита мазью такролимуса

Долгосрочная эффективность мази такролимуса 0,1% была изучена S. Reitamo и соавт. [72] на большой выборке взрослых пациентов, страдавших атопическим дерматитом. В рамках данного исследования 316 пациентов находились под наблюдением в течение 12 мес. При этом было установлено, что с течением времени выраженность симптомов атопического дерматита значительно снизилась. При проведении осмотра пациентов на 1-й неделе, 6-м и 12-м месяцах лечения зафиксировано, что у 54, 81 и 86% пациентов соответственно наблюдалось выраженное (более 75%), очень выраженное (более 90%) улучшение или полное разрешение кожного процесса. Наиболее выраженная динамика симптоматики наблюдалась в течение 1-й недели лечения; оценка проводилась на основании модифицированной EASI и общей площади поражения кожи. Длительное лечение хорошо переносилось пациентами, количество нежелательных реакций на протяжении исследования было незначительным.

С целью оценки долгосрочной эффективности у детей S. Kang и соавт. [68] назначили лечение мазью такролимуса 0,1% дважды в день сроком до 12 мес. 225 детям в возрасте от 2 до 15 лет, страдавшим атопическим дерматитом среднетяжелого течения. Значительное улучшение достигалось уже на 1-й неделе лечения и сохранялось в течение всего периода исследования. Наиболее частыми локальными нежелательными реакциями были чувство жжения кожи и зуд, носившие транзиторный характер, причем их частота снижалась в течение первых нескольких дней применения препарата.

Установлено, что эффективность мази такролимуса 0,1% сохранялась на протяжении всего периода исследования.

В 2005 г. S. Reitamo и соавт. [120] было проведено европейское многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором приняли участие 972 пациента с atopическим дерматитом среднетяжелого течения. Пациенты методом рандомизации были разделены на две группы, одна из которых получала наружную терапию мазью такролимуса 0,1% дважды в день, а другая — глюкокортикостероидную терапию, согласно схеме которой на туловище и конечности дважды в день наносился 0,1% гидрокортизона бутират, а на лицо и шею — 1% гидрокортизона ацетат, также дважды в день. Лечение продолжалось вплоть до полного разрешения кожного процесса и в течение 1 нед. после него, затем прекращалось и возобновлялось в случае развития обострения. Критерием ответа на лечение было достижение, как минимум, 60% улучшения, согласно модифицированной шкале (m) EASI. На 3-й месяц на лечение ответили значительно больше пациентов в группе, получавшей 0,1% такролимус (72,6%), чем в группе, получавшей глюкокортикостероиды (52,3%; $p < 0,001$). Через 6 мес. у пациентов, получавших 0,1% такролимус, наблюдалось значительно более выраженное улучшение, согласно mEASI, общей площади поражения и субъективной оценки пациентом своего клинического состояния. Из нежелательных лекарственных реакций у пациентов, получавших лечение такролимусом, отмечалась непереносимость алкоголя, а также чаще, чем при лечении глюкокортикостероидами, наблюдалось чувство жжения умеренной выраженности, которое обычно проходило в течение 1-й недели терапии.

Дальнейшее изучение подходов к долгосрочной терапии atopического дерматита привело к переходу от так называемого «реактивного» (т. е. когда лечение назначается только для купирования обострения) к «проактивному», когда назначается постоянная поддерживающая терапия для предупреждения обострений. Для подтверждения эффективности подобного подхода было проведено два масштабных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследования (проект CONTROL), в ходе которых дети и взрослые получали лечение такролимусом в течение 12 мес. [119, 121]. В данных исследованиях приняли участие 257 детей и 267 взрослых пациентов, страдающих atopическим дерматитом среднетяжелого течения. Исследование на детской группе проводилось в 23 центрах 10 европейских стран, на взрослой — в 22 центрах 13 стран Евросоюза. Дизайн обоих исследований был схожим — они проводились в два этапа; на первом этапе, длившемся от 8 дней до 6 нед., все пациенты получали лечение мазью такролимуса (дети — 0,03%, взрослые — 0,1%) дважды в день

в открытом режиме. После купирования клинической симптоматики начинался второй (двойной слепой) этап, в рамках которого пациенты рандомизированно разделялись на две группы, одна из которых 2 раза в неделю применяла мазь такролимуса, а другая — мазь плацебо. Продолжительность второго периода составляла 12 мес. Если в ходе поддерживающей терапии возникало обострение atopического дерматита, пациент снова получал лечение такролимусом в открытом режиме дважды в день вплоть до его купирования, после чего продолжалась поддерживающая терапия такролимусом или плацебо 2 раза в неделю. Ключевыми параметрами оценки были количество обострений за время поддерживающей терапии, среднее время до первого обострения, общая оценка исследователем (IGA) и дерматологический индекс качества жизни либо детский дерматологический индекс качества жизни (DLQI либо CDLQI).

Были получены впечатляющие результаты — среднее время до первого обострения на фоне поддерживающей терапии составило для детей 295 дней при лечении такролимусом против 56 дней при использовании плацебо (в 5 раз больше), для взрослых — 142 дня против 15 дней соответственно (почти в 10 раз больше). Среди пациентов, у которых в течение 12 мес. поддерживающей терапии не отмечалось требующих лечения обострений, количество детей составило 54% при лечении такролимусом против 29,6% при использовании плацебо, для взрослых — 56,9% против 29,6% соответственно. Относительное количество дней, во время которых проводилось лечение обострения, составило для детей 13,9% при лечении такролимусом против 25,2% при использовании плацебо, для взрослых — 12,4% против 31,5% соответственно. Нежелательные лекарственные реакции встречались редко, наиболее часто были представлены зудом и жжением в месте нанесения мази и обычно проходили в первые дни лечения.

Эти данные подтвердили высокую эффективность поддерживающей «проактивной» терапии atopического дерматита, после чего рекомендации по применению такролимуса дважды в неделю в течение длительного времени для поддержания ремиссии были внесены в инструкции по медицинскому применению [71].

Влияние такролимуса на показатель колонизации стафилококком при atopическом дерматите

Как уже упоминалось ранее, кожа страдающих atopическим дерматитом пациентов обычно бывает значительно колонизирована золотистым стафилококком. При этом такролимус не обладает антистафилококковой активностью. Тем не менее проведенные клинические исследования по изучению влияния мази такролимуса 0,1% на показатель колонизации *S. aureus* выявили ее умень-

шение [73, 74]. С целью оценки колонизационной плотности *S. aureus* C. Pournaras и соавт. [73] провели трехнедельное лечение мазью такролимуса 0,1% 11 пациентов с атопическим дерматитом. На 3-й день отмечалось значительное снижение трансэпидермальной потери воды и уменьшение клинической симптоматики, выраженное в баллах; на 7-й день установлено значительное уменьшение колонизации *S. aureus*. Поскольку антистафилококковая активность у такролимуса отсутствует, исследователи пришли к выводу, что уменьшение колонизации явилось следствием улучшения состояния кожи и ее барьерной функции. A. Remitz и соавт. [74] изучали показатель колонизации *S. aureus* и выраженность кожного процесса в баллах у 28 страдавших среднетяжелым атопическим дерматитом взрослых пациентов, которые получали мазь такролимуса 0,1% дважды в день сроком до 1 года. В течение 1-й недели было отмечено значительное снижение колонизации *S. aureus* и уменьшение клинической симптоматики, выраженной в баллах. Авторами было высказано предположение, что, поскольку такролимус не оказывает ингибирующего воздействия на размножение бактерий, снижение показателя колонизации *S. aureus* говорит о том, что такролимус обладает не иммуносупрессивной, а иммуномодулирующей активностью.

Лекарственные взаимодействия

При наружном применении системная абсорбция такролимуса минимальна, в связи с чем лекарственные взаимодействия с другими препаратами, используемыми системно, представляются практически невероятными [71].

Нежелательные лекарственные реакции

Системные. В связи с мощной иммуносупрессивной активностью такролимус при пероральном или внутривенном применении, которое практикуется в трансплантологии, может вызывать ряд нежелательных лекарственных реакций, в том числе серьезных, которые подробно рассмотрены в литературе, посвященной вопросам трансплантологии [1, 41, 50, 58, 102—108].

Влияние такролимуса при его пероральном приеме на исход беременности не изучалось. Моделирование на животных говорит о существовании риска неблагоприятных последствий как для матери, так и для плода. Однако в отчете по клиническому исследованию, проведенному в Питсбургском университете, указывается, что несколько женщин, перенесших трансплантацию органов и получавших такролимус, успешно выносили фоновую беременность [105]. Единственной нежелательной реакцией, которая наблюдалась у новорожденных, была гиперкалиемия, проходившая в течение нескольких дней. Такролимус выделяется с грудным молоком,

в связи с чем его применение не рекомендуется при лактации.

Местное применение. При наружном применении такролимуса каких-либо токсических эффектов у людей или животных не отмечалось [109]. Такролимус также не оказывал какого-либо влияния на пигментацию у животных [110]. Мазь такролимуса отличается хорошей переносимостью; к побочным эффектам, которые так или иначе можно связать с ее применением, относятся чувство жжения кожи, зуд, гриппоподобные симптомы, головная боль, фолликулит, синусит, кожная сыпь, непереносимость алкоголя, акне, везикулобуллезная сыпь, покраснение кожи, гиперестезия, боль в спине, миалгия и образование кист [71].

Кожная проницаемость такролимуса снижается по мере купирования кожных поражений [32]. Системная абсорбция такролимуса при местном применении минимальна. Для оценки показателя системной абсорбции используется несколько высокочувствительных методов, позволяющих определять концентрацию более 0,05 нг/мл [111].

T. Ruzicka и соавт. [33] установили, что после краткосрочного (3 нед.) курса лечения атопического дерматита мазью такролимуса единственной нежелательной реакцией, которая отмечалась достоверно более часто в сравнении с плацебо, было ощущение жжения в месте нанесения мази. Данная реакция наблюдалась у 20 из 54 (37%) пациентов, получавших мазь с концентрацией такролимуса 0,03%, у 25 из 54 (46%), получавших мазь 0,1%, у 25 из 51 (49%), получавших мазь 0,3%, и у 8 из 54 (15%), получавших плацебо. К числу других нежелательных реакций относились зуд, эритема и обострение атопического дерматита на тех участках кожи, на которые не наносилась мазь. Проведенное J. Hanifin [70] исследование показало, что трехнедельная наружная терапия мазью такролимуса 0,03% или 0,1% сопровождалась местными нежелательными реакциями в 35% случаев, тогда как в группе плацебо они наблюдались в 62% случаев.

N. Soter и соавт. [112] сообщили, что применение мази такролимуса 0,03% или 0,1% для лечения атопического дерматита в течение срока до 12 нед. безопасно. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были жжение кожи, зуд, гриппоподобные симптомы, кожная эритема и головная боль. Жжение и зуд чаще отмечались у пациентов с тяжелым течением заболевания или обширным по площади поражением кожи, при этом они, как правило, носили транзиторный характер и разрешались в течение первых нескольких дней лечения. Число пациентов, которые прекратили лечение в связи с нежелательными реакциями, в группе плацебо было больше, чем в группе, получавшей такролимус. Клинически значимых изменений лабораторных показателей отмечено не было. Более того, такролимус не был выявлен в 80% образцов

крови. Концентрации такролимуса, выявить которые позволяла разрешающая способность аппаратуры, обнаруживались лишь транзиторно, при этом каких-либо нежелательных реакций не отмечалось. В этом исследовании принял участие 631 пациент, и полученные данные подтверждают, что лечение страдающих атопическим дерматитом пациентов мазью такролимуса 0,03% и 0,1% отличается высоким профилем безопасности.

Также была изучена безопасность такролимуса при его длительном применении для лечения атопического дерматита. S. Reitamo и соавт. [72] провели открытое исследование по изучению отдаленных эффектов применения мази такролимуса для лечения страдающих атопическим дерматитом пациентов. С целью углубленного изучения возможных рисков, сопровождающих длительное применение мази такролимуса 0,1% при ее использовании дважды в день, наблюдение за пациентами велось в течение срока до 1 года. Было установлено, что лечение такролимусом приводило к выраженному улучшению или полному разрешению кожного процесса у 54% пациентов после 1 нед. применения мази, у 81% пациентов — через 6 мес. и у 86% — через 12 мес. лечения. При этом в ходе исследования не было отмечено статистически значимого увеличения числа нежелательных реакций при многократных повторных курсах лечения такролимусом. Средняя концентрация такролимуса в крови оставалась низкой на всем протяжении исследования, при этом наблюдалось ее снижение с 0,32 нг/мл на 1-й неделе лечения до 0,13 нг/мл через 12 мес. Таким образом, при длительном применении такролимус не кумулирует в крови. Полученные результаты говорят о том, что такролимус — безопасный препарат, который может применяться в течение длительного времени.

S. Kang и соавт. [68] провели исследование для оценки безопасности наружной терапии мазью такролимус 0,1%, применяемой в течение срока до 12 мес. для лечения атопического дерматита у детей в возрасте от 2 до 15 лет. Наблюдалась выраженная положительная динамика клинической картины атопического дерматита, выражающаяся в уменьшении выраженности симптоматики, площади поражения и субъективной оценки пациентами интенсивности зуда, но в то же время нежелательные реакции отмечались редко. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были ощущения жжения кожи и зуд, при этом данные явления были кратковременными (длительность большинства из них составила 10 мин. для жжения и 1 час для зуда) и проходили в течение нескольких дней лечения. Наиболее частыми системными нежелательными реакциями были гриппоподобные симптомы, головная боль и повышение температуры. В большинстве случаев (85%) данные реакции не были связаны с применением мази такролимуса. Большая часть инфекционных осложнений, отме-

чаемых у участников исследования, имела легкую или среднюю степень тяжести и не связывалась с терапией такролимусом. Из 255 пациентов лишь 3 больных прекратили лечение в связи с нежелательными реакциями, могущими быть связанными с применением мази такролимуса. У одного пациента было отмечено повышение уровня печеночных ферментов до начала исследования, и оно оставалось повышенным в ходе применения мази. У другого пациента, страдающего атопическим дерматитом тяжелого течения, на фоне лечения такролимусом появились папулезные высыпания в области лица и подбородка. Терапия была прекращена, после чего высыпания разрешились. У третьего пациента были отмечены жжение кожи и кожная инфекция, в результате чего лечение было прекращено. Каких-либо клинически значимых изменений лабораторных показателей, в том числе касающихся анализа крови, функции печени и почек, содержания электролитов и IgE в сыворотке, отмечено не было. На основании этого было сделано заключение, что мазь такролимуса 0,1% является безопасным и эффективным средством лечения атопического дерматита у детей.

A. Paller и соавт. [67] также продемонстрировали, что мазь такролимус 0,03% и 0,1% является безопасной и хорошо переносится при ее использовании у детей. В ходе 12-недельного исследования единственными нежелательными реакциями, частота которых достоверно отличалась от наблюдаемой в группе плацебо, были ощущение жжения кожи и зуд. Ветряная оспа и везикулобуллезные высыпания наблюдались редко (с частотой менее 5%), при этом различие с группой плацебо было достоверно для группы, получавшей мазь такролимуса 0,03%, но не для группы, получавшей мазь 0,1%. В группе, получавшей мазь такролимуса с концентрацией 0,1%, статистически значимого повышения частоты каких-либо нежелательных явлений по сравнению с плацебо не наблюдалось. Кроме того, концентрация такролимуса была ниже порога определения в 90% образцов крови (133 из 148), полученных в ходе лечения. Средний показатель и медиана концентрации такролимуса в крови были ниже порога количественного определения на всех временных отрезках и варьировали в диапазоне от 0 до 2,28 нг/мл. Концентрация такролимуса выше 2 нг/мл была только у одного пациента и при этом наблюдалась только в одном из полученных у данного пациента образцов крови. Мазь такролимуса одинаково хорошо переносилась в младшей (от 2 до 6 лет) и старшей (от 7 до 15 лет) возрастных группах.

S. Alaiti и соавт. [34] провели исследование фармакокинетики мази такролимуса с концентрацией 0,3%, в рамках которого образцы крови брались у пациентов через различные интервалы времени. Было обнаружено, что только у 8 из 39 пациентов концентрация такролимуса в крови была выше 1 нг/мл,

при этом у 3 из 8 пациентов она была выше 3 нг/мл. Указанные значения не идут ни в какое сравнение с наблюдаемыми у пациентов, перенесших трансплантацию органов и получающих такролимус системно — у последних серьезные нежелательные реакции начинают развиваться при концентрации такролимуса в крови выше 20 нг/мл [1].

М. Boguniewicz и соавт. [66] провели 22-дневное исследование, в ходе которого использовали местно мазь такролимуса с различной концентрацией активного вещества. Из 180 участников только у одного, получавшего мазь такролимуса 0,3%, отмечалось повышение уровня сывороточного креатинина до 1,4 мг/дл по сравнению с уровнем 0,8 мг/дл, наблюдавшимся до лечения, при этом значения данного показателя вернулись к норме через несколько дней. Лечение не было прекращено, и в дальнейшем концентрация такролимуса в крови оставалась на уровне ниже 1 нг/мл. Максимальная зарегистрированная концентрация такролимуса в крови составила 2,06 нг/мл.

Т. Etoh [113] было проведено долгосрочное исследование по изучению безопасности мази такролимуса 0,1%, в рамках которого наблюдалось снижение концентрации активного вещества в крови с течением времени, при этом более чем у 80% пациентов через 2 года не наблюдалось системной абсорбции (концентрация ниже 0,5 нг/мл). Хотелось бы отметить, что за прошедшие с момента внедрения препарата в клиническую практику 10 лет наружную терапию такролимусом получили более 20 000 пациентов, участвовавших в нескольких десятках клинических исследований, и показатели безопасности неизменно были очень хорошими [114].

Установлено, что такролимус не влияет на синтез коллагена. S. Reitamo и соавт. [115] было проведено двойное слепое контролируемое исследование, в котором приняли участие страдающие атопическим дерматитом пациенты и здоровые добровольцы. Мазь такролимуса 0,1% или 0,3%, бетаметазон или крем-плацебо наносились на непораженные участки кожи под окклюзионную повязку в течение 7 дней. Для оценки синтеза коллагена в жидкости, полученной из аспирационного пузыря, при помощи радиоиммунологического анализа оценивался уровень карбокси- и аминоконцевых пропептидов проколлагена I и аминоконцевого пропептида проколлагена III. У пациентов из групп, получавших такролимус, концентрация пропептидов соответствовала 100% той, которая была в группе, получавшей плацебо. Данный факт свидетельствует, что при использовании такролимуса и плацебо продуцировалось одинаковое количество пропептидов и, следовательно, синтез коллагена не нарушен. В группе, получавшей бетаметазон, концентрация пропептидов составляла лишь 17,0—39,5% от таковой в группе плацебо, что указывает на подавление синтеза коллагена данным глюкокортикостероидом. Поми-

мо этого, в отличие от бетаметазона, такролимус не вызывал уменьшения толщины кожи. Исследователи пришли к выводу, что местное применение такролимуса не вызывает атрофии кожи, которая может наблюдаться после применения кортикостероида средней силы в течение 1 нед.

В пяти клинических исследованиях, посвященных изучению применения мази такролимуса для лечения атопического дерматита, которые были проведены в США, частота случаев развития кожных инфекций была низкой [116]. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, не было статистически значимых различий по частоте вирусных инфекций, включая бородавки. E. Jagasz и соавт. [116] пришли к выводу, что лечение атопического дерматита такролимусом в течение срока до 1 года не приводит к увеличению частоты случаев кожных инфекций. J. Lubbe и соавт. [117] пришли к соглашающемуся с предыдущим заключению, что имеющиеся данные не позволяют говорить о существовании взаимосвязи местного применения такролимуса и повышения риска развития герпетической экземы.

Лимфаденопатия обычно является следствием инфекций (в том числе кожных) и разрешается при назначении адекватной антибактериальной терапии [71]. Пациенты, у которых развилась лимфаденопатия, должны находиться под наблюдением вплоть до ее полного регресса.

Ряд исследований был посвящен вопросу, существует ли увеличение риска развития неоплазий кожи при применении ингибиторов кальцинейрина.

Так, для оценки риска индукции немеланоцитарного рака кожи (НМРК) N. Naylor и соавт. [84] провели анализ данных, полученных у 9813 детей и взрослых, страдавших атопическим дерматитом и получавших лечение мазью такролимуса 0,03% или 0,1% дважды в день. Средняя продолжительность лечения составляла 208 дней, максимальный период наблюдения — 1479 дней, освидетельствование пациентов проводилось каждые 3 мес. В итоге у 10 взрослых пациентов был обнаружен базально-клеточный рак кожи (БКР), у 3 — плоскоклеточный рак кожи (ПКР), из этих 13 пациентов 12 были старше 40 лет. Результаты оценки 1718 пациенто-лет применения мази такролимус у пациентов старше 40 лет не позволяют говорить о каком-либо повышении частоты случаев развития БКР или ПКР у данной категории пациентов по сравнению со среднепопуляционным показателем для этой возрастной категории.

D. Margolis и соавт. [87] также изучали связь местного применения ингибиторов кальцинейрина с повышением риска развития НМРК. В данном исследовании приняли участие 5000 пациентов, из которых у 1000 уже был поставлен диагноз НМРК, а 4000 составили группу контроля. Исследователи пришли к заключению, что применение ингибиторов кальцинейрина не сопровождается увеличением частоты

ты развития НМРК (отношение шансов с поправкой на возраст, пол, предшествующий анамнез НМРК, предшествующую историю болезни атопического дерматита 0,54 ДИ 95%, 0,41, 0,69).

Особенно много исследований было посвящено оценке риска развития лимфом при наружной терапии ингибиторами кальцинейрина. Это связано с предупреждением, внесенным FDA в инструкции по медицинскому применению такролимуса и пимекролимуса, о возможном существовании такого риска. Основанием для этого послужили данные о повышении риска малигнизации при системном применении такролимуса у пациентов, перенесших трансплантацию, а также результаты исследования на мышах, которым в течение длительного времени на кожу наносились спиртовые растворы такролимуса и пимекролимуса в концентрациях, в 26 и 47 раз больших, чем достижимые при обычной терапии [88]. У этих животных отмечалось повышение частоты развития лимфом. В то же время длительное применение мази такролимуса у мышей и крыс в стандартной концентрации не привело к развитию каких-либо злокачественных новообразований [89].

F. Aggelano и соавт. [88] изучали взаимосвязь применения ингибиторов кальцинейрина, местных и системных глюкокортикостероидов, тяжести течения атопического дерматита и частоты развития лимфом у пациентов с атопическим дерматитом. Проведен анализ данных 293 253 пациентов, среди которых были выявлены 249 случаев лимфом, из них 81 у пациентов моложе 20 лет. На основании столь масштабного исследования был сделан вывод о том, что применение ингибиторов кальцинейрина не приводит к повышению частоты развития лимфом — отношение шансов составило 1,5 (1,0, 2,4) для системных стероидов, 1,2 (0,8, 1,8) для очень сильных местных стероидов, 1,1 (0,7, 1,6) для слабых местных стероидов, 0,8 (0,4, 1,6) для пимекролимуса, 0,8 (0,4, 1,7) для такролимуса и 1,0 (0,3, 4,1) для комбинированной терапии ингибиторами кальцинейрина и наружными глюкокортикостероидами.

Во время наружной терапии такролимусом рекомендуется ограничивать инсоляцию [71]. Хотя при использовании у людей фототоксических эффектов не наблюдалось, проведенные на животных исследования выявили, что применение такролимуса уменьшает время, требуемое для развития опухолей кожи, вызванных ультрафиолетовым облучением [71].

Пациентам с синдромом Нетертона применение мази такролимуса противопоказано, так как при данном состоянии отмечается повышенная системная абсорбция препарата [71].

На сегодняшний день влияние местного применения такролимуса на беременность не изучалось. Такролимус может проникать через плацентарный барьер и экскретируется с грудным молоком. Ему

присвоена категория С по безопасности применения у беременных [71]. Такролимус может применяться при беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Сравнительные исследования

Сложная третичная структура циклоспорина отличается от таковой у такролимуса, хотя механизм их действия схож [118]. Тем не менее между данными соединениями существуют важные функциональные различия. Во-первых, пероральное применение циклоспорина сопровождается рядом тяжелых нежелательных лекарственных реакций, в частности нефротоксичностью, что ограничивает его широкое применение в дерматологии при не угрожающих жизни состояниях [35]. Во-вторых, в отличие от такролимуса циклоспорин лишен способности к кожной абсорбции. Эффективность циклоспорина ниже, чем у такролимуса. Исследования *in vitro* показали, что иммуносупрессивная активность такролимуса в 10—100 раз выше по сравнению с циклоспорином [119]. Также отмечено, что такролимус не вызывает гипертрихоза, который часто наблюдается при использовании циклоспорина А [92].

Топические глюкокортикостероиды остаются наиболее эффективным средством лечения атопического дерматита [123]. Однако они могут вызывать ряд нежелательных лекарственных реакций, в частности атрофию эпидермиса, стрии и телеангиэктазии, которые могут иметь необратимый характер [5, 69]. К числу других нежелательных реакций глюкокортикостероидной терапии относятся гирсутизм и задержка роста у детей [124]. Недостатки глюкокортикостероидов особенно значимы в педиатрии, у детей они могут привести к подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, глюкозурии, увеличению массы тела и синдрому Кушинга [69]. Рабочей группой по изучению мази FK506 (такролимус) проведено два сравнительных исследования [125, 126] эффективности лечения атопического дерматита такролимусом в сравнении с бетаметазона валератом и алклометазона дипропионатом. Результаты свидетельствуют, что такролимус обладает такой же активностью, как бетаметазона валерат, при лечении поражений туловища и конечностей и значительно превосходит по эффективности алклометазон при лечении поражений лица и шеи.

Было проведено два масштабных рандомизированных двойных слепых контролируемых исследования, в которых сравнивалась эффективность мази такролимуса 0,03% и мази флутиказона 0,005% при лечении атопического дерматита у детей и мази такролимуса 0,1% и мази флутиказона 0,005% при лечении атопического дерматита с поражениями в области лица у взрослых [80, 81]. В данных исследованиях приняли участие 479 детей в возрасте от

2 до 15 лет и 568 взрослых пациентов. В результате был сделан вывод, что эффективность мази такролимуса 0,03% и мази флутиказона 0,005% идентична, тогда как эффективность мази такролимуса 0,1% значительно превосходит таковую мази флутиказона.

Наконец, проведен ряд клинических исследований, подтверждающих значительно большую эффективность мази такролимуса по сравнению с кремом пимекролимуса. Так, W. Abramovits и соавт. [85] было проведено многоцентровое рандомизированное слепое контролируемое исследование применения такролимуса 0,1% и пимекролимуса 1% у 188 пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого течения. Еще более масштабное трехцентровое рандомизированное слепое контролируемое исследование применения такролимуса 0,1% и пимекролимуса 1% у 1065 пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого течения было проведено A.S. Paller и соавт. [86]. В обоих исследованиях было продемонстрировано, что эффективность такролимуса значительно превосходит эффективность пимекролимуса по всем оцениваемым параметрам, при этом профиль безопасности этих двух препаратов идентичен. Эти результаты подтверждают рекомендации, содержащиеся в европейских и американских инструкциях по медицинскому применению данных препаратов, согласно которым пимекролимус рекомендуется для лечения atopического дерматита легкого и среднетяжелого течения, а такролимус — среднетяжелого и тяжелого. Помимо этого, пимекролимус в отличие от такролимуса не рекомендован для длительной поддерживающей терапии.

Заклучение

В 1999 г. такролимус был разрешен к применению в Японии, в 2000 г. — в США, в 2002 г. — в странах Евросоюза. В настоящее время мазь такролимуса разрешена к применению в 71 стране мира.

Мазь такролимуса применяется в дозировке 0,03% и 0,1% у взрослых и только 0,03% у детей от 2 до 15 лет для лечения atopического дерматита (средней тяжести и тяжелых форм) в случае его резистентности к иным средствам наружной терапии или наличия противопоказаний к таковым. Мазь такролимуса может использоваться кратковременно или длительно в виде периодически повторяющихся курсов терапии. Лечение пораженных участков кожи проводится до полного исчезновения клинических проявлений atopического дерматита. Поддерживающая терапия рекомендуется пациентам, ответившим на лечение мазью такролимуса при использовании в стандартном режиме (2 раза в день) на протяжении менее 6 нед. и в случае частых обострений в анамнезе (более 4 раз в год). Для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии мазь такролимуса наносится 2 раза

в неделю на участки привычной локализации высыпаний. Промежуток между нанесением препарата должен составлять не менее 2—3 дней. Через 12 мес. поддерживающей терапии необходимо оценить клиническую динамику и решить вопрос о целесообразности продолжения профилактического использования мази такролимуса [71].

Такролимус является сравнительно новым иммуномодулятором, который применяется системно в трансплантологии для предотвращения отторжения трансплантатов и в последние 10 лет для наружной терапии воспалительных заболеваний с Т-клеточным механизмом патогенеза, в частности atopического дерматита. С учетом высокой эффективности, сопоставимой с таковой сильных глюкокортикостероидов, и высокого профиля безопасности, что подтверждено результатами многочисленных клинических исследований с наивысшим уровнем доказательности, можно констатировать, что данный препарат открывает новые горизонты в выработке врачебной тактики и стратегии лечения atopического дерматита и в перспективе — иных воспалительных дерматозов с Т-клеточным механизмом патогенеза. Его широкое внедрение в клиническую практику будет способствовать повышению эффективности лечения и качества жизни больных заболеваниями кожи.

Литература

1. Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: The drug for the turn of the millennium? *Arch Dermatol* 1999; 16: 574—580.
2. Lawrence ID. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol Ther* 1998; 5: 74—84.
3. Michel G, Kemeny L, Homey B, Ruzicka T. FK506 in the treatment of inflammatory skin disease: promises and perspectives. *Immunol Today* 1996; 17: 106—108.
4. Fleischer AB. Treatment of atopic dermatitis: Role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 104: S126—S130.
5. Wollenberg A, Bieber T. FK-506/Tacrolimus. In: Burg G, Dummer RG, editors. *Strategies for Immunointerventions in Dermatology*. Springer-Verlag, Heidelberg, 1997: 53—57.
6. Columbo M, Bochner BS, Marone G. Human skin mast cells express functional beta1 integrins that mediate adhesion to extracellular matrix proteins. *J Immunol* 1995; 154: 6058—6064.
7. Panhans-Gro? A, Novak N, Kraft S et al. Human epidermal Langerhans' cells are targets for the immunosuppressive macrolide tacrolimus (FK506). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 345—352.
8. Reitamo S. Tacrolimus: a new topical immunomodulatory therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 445—448.
9. Nagai H, Hiyama H, Matsuo A et al. FK-506 and cyclosporin A potentiate the IgE antibody production by contact sensitization with haptens in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 321—327.
10. Homey B, Assmann T, Vohr H-W et al. Topical FK506 suppresses cytokine and costimulatory molecule expression in epidermal and local draining lymph node cells during primary skin immune responses. *J Immunol* 1998; 160: 5331—5340.
11. Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S1—S12.
12. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 522—529.
13. Knoell KA, Greer KE. Atopic dermatitis. *Pediatr Rev* 1999; 20: 46—51.
14. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980; 92: 44—47.
15. Noble WC. Skin bacteriology and the role of *Staphylococcus aureus* in infection. *Br J Dermatol* 1998; 139: 9—12.

16. Abeck D, Mempel M. Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Br J Dermatol* 1998; 139: 13–16.
17. Leung DYM, Hauk P, Strickland I et al. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 1998; 139: 17–29.
18. Nakagawa H, Etoh T, Yokota Y et al. Tacrolimus has antifungal activities against *Malassezia furfur* isolated from healthy adults and patients with atopic dermatitis. *Clin Drug Invest* 1996; 12: 244–250.
19. Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S99–S108.
20. Muschen A, Mirmohammadsadegh A, Jarzebska-Deussen B et al. Differential IL-10 receptor gene expression in acute versus chronic atopic eczema. Modulation by immunosuppressive drugs and cytokines in normal cultured keratinocytes. *Inflamm Res* 1999; 48: 539–543.
21. de Paulis A, Stellato C, Cirillo R et al. Anti-inflammatory effect of FK-506 on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 723–728.
22. Funk JO, Maibach HI. Horizons in pharmacologic intervention in allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 999–1014.
23. Gordon K, Guitart J, Victor T et al. Topical triamcinolone and tacrolimus differ in their in vivo effects on Langerhans cells during the treatment of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 11: Abstract 654.
24. Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D et al. Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 519–525.
25. Lemster B, Rilo HR, Carroll PB et al. FK506 inhibits cytokine gene and adhesion molecule expression in psoriatic skin lesions. *Ann NY Acad Sci* 1993; 696: 250–256.
26. Thomson AW, Nalesnik M, Abu-Elmagd K, Starzl TE. Influence of FK506 on T lymphocytes, Langerhans' cells and the expression of cytokine receptors and adhesion molecules in psoriatic skin lesions: a preliminary study. *Transplant Proc* 1991; 23: 3330–3331.
27. Jun Y, Sheng-Li C, Xiao-Lin W et al., Meta-analysis of tacrolimus ointment for atopic dermatitis in pediatric patients. *Ped. Derm.* Vol. 25 No. 1 Jan/Feb 2008
28. Schultz BS, Michel G, Wagner S et al. Increased expression of epidermal IL-8 receptor in psoriasis; down-regulation by FK-506 in vitro. *J Immunol* 1993; 151: 4399–4406.
29. Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. *J Immunol* 1987; 139: 1797–1803.
30. Lemster B, Carroll PB, Rilo HR et al. IL-8/IL-8 receptor expression in psoriasis and the response to systemic tacrolimus (FK506) therapy. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 148–154.
31. Michel G, Auer H, Kemeny L et al. Antioncogene p53 and mitogenic cytokine interleukin-8 aberrantly expressed in psoriatic skin are inversely regulated by the antipsoriatic drug tacrolimus (FK506). *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1315–1320.
32. Bieber T. Topical tacrolimus (FK506): a new milestone in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 555–557.
33. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 816–821.
34. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 69–76.
35. Hanifin JM, Chan S. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: New targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 72–77.
36. Lauerma AI, Surber C, Maibach HI. Absorption of topical tacrolimus (FK506) in vitro through human skin: comparison with cyclosporine A. *Skin Pharmacol* 1997; 10: 230–234.
37. Laurema AI, Granlund H, Reitamo S. Use of the newer immunosuppressive agents in dermatology. *Bio Drugs* 1997; 8: 96–106.
38. Shirbacheh MV, Jones JW, Harralson TA et al. Pharmacokinetics of intra-arterial delivery of tacrolimus to vascularly isolated rabbit forelimb. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 1196–1201.
39. Perego C, Lattuada D, Casnici C et al. Evidence that SMS 201–995 enhances the immunosuppressive effect of FK506. *Int J Immunopharmacol* 1998; 20: 479–490.
40. Przepiorka D, Blamble D, Hilsenbeck S et al. Tacrolimus clearance is age-dependent within the pediatric population. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 601–605.
41. Magee CC, Denton MD, Milford EL. Immunosuppressive agents in organ transplantation. *Hosp Med* 1999; 60: 364–369.
42. Iwata H, Nagano T, Toyooka K et al. Suppression of allograft responses by combining alloantigen-specific i.v. pre-sensitization with suboptimal doses of rapamycin. *Int Immunol* 1994; 6: 93–99.
43. Johnston A, Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 339–350.
44. Min Z, Jones NF. Limb transplantation in rats: Immunosuppression with FK-506. *J Hand Surg* 1995; 20A: 77–87.
45. Hirai T, Waddell TK, Puskas JD et al. Prolonged lung allograft survival with a short course of FK506. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 1–8.
46. Dubernard J-M, Owen E, Herzberg G et al. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 1999; 353: 1320.
47. Muramatsu K, Doi K, Kawai S. Limb allotransplantation in rats: Combined immunosuppression by FK-506 and 15-Deoxyspergualin. *J Hand Surg* 1999; 24: 586–593.
48. Cetinkale O, Cizmeci O, Ayan F et al. The use of FK506 and skin allografting for the treatment of severe burns in an animal model. *Br J Plastic Surg* 1993; 46: 410–415.
49. Uchiyama H, Kong Y-Y, Kishihara K et al. Approach to withdrawal from tacrolimus in a fully allogeneic murine skin graft model. *Immunology* 1999; 97: 294–300.
50. Ohashi Y, Minegishi M, Fujie H et al. Successful treatment of steroid-resistant severe acute GVHD with 24-h continuous infusion of FK506. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 625–627.
51. Nakamura H, Nakao T, Ujiie H et al. Induction of autologous graft-versus-host disease after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S457–S461.
52. Ueno NT, Rondon G, Mirza NQ et al. Allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplantation for poor-risk patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 986–993.
53. Worth LL, Tran H, Petropoulos D et al. Hematopoietic stem cell transplantation for childhood myeloid malignancies after high-dose thiopeta, busulfan and cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 947–952.
54. Boehringer M, Schwartz A, Keller F. Kaposi's sarcoma after renal transplantation: treatment with liposomal doxorubicin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1342–1345.
55. Woo L, Wright TM, Lemster B et al. Combined effects of FK506 (tacrolimus) and cyclophosphamide on atypical B22+ T cells, cytokine gene expression and disease activity in MRL/MpJ-lpr/lpr mice. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 118–125.
56. Nagasaki Y, Matsubara Y, Takano H et al. Reversal of hypopigmentation in phenylketonuria mice by adenovirus-mediated gene transfer. *Pediatr Res* 1999; 45: 465–473.
57. Koga T, Yano T, Ichikawa Y et al. Pulmonary infiltrates recovered by FK506 in a patient with Behcet's disease. *Chest* 1993; 104: 309–311.
58. Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S et al. Tacrolimus (FK506) — A new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 781–785.
59. Abu-Elmagd K, Jegasothy BV, Ackerman CD et al. Efficacy of FK506 in the treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Transplant Proc* 1991; 23: 3328–3329.
60. Hanifin JM, Ling MR, Langley R et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S28–S38.
61. Kang S. Tacrolimus ointment (TO) for adults with moderate to severe atopic dermatitis (AD): a dose escalation study. *J Invest Dermatol* 1998; 110: Abstract 681.
62. Gutgesell C, Jung T, Reich K et al. Double-blind hydrocortisone-controlled tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1998; 110: Abstract 681.
63. Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y et al. Effects of tacrolimus (FK506) ointment for facial atopic dermatitis 761–764. Madrid, Spain, 24 June 1995. XVI European Congress of Allergy and Clinical Immunology Conference Proceeding, 1995.


64. Aoyama H, Tabata N, Tanaka M et al. Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with 0.1% FK506 ointment. *Br J Dermatol* 1995; 133: 494–496.
65. Drake L, Prendergast M, Maher R et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S65–S72.
66. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637–644.
67. Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S47–S57.
68. Kang S, Lucky AW, Pariser D et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S58–S64.
69. Walker Metry D, Herbert AA. Topical therapies and medications in the pediatric patient. *Pediatr Dermatol* 2000; 47: 867–876.
70. Hanifin JM. Use of tacrolimus ointment (TO) in 3–6 year olds with atopic dermatitis (AD): Dose-escalation study. *J Invest Dermatol* 1998; 110: Abstract 680.
71. Package Insert. Protopic (Tacrolimus). Astellas Pharma Europe B.V. Elisabethhof 19 2353 EW Leiderdorp Netherlands 2009.
72. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999–1006.
73. Pournaras CC, Lubbe J, Saurat J. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis treatment with topical tacrolimus (FK506). *J Invest Dermatol* 2001; 116: 480–481.
74. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H et al. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 196–197.
75. Lauerma AI, Maibach HI. Topical FK506 — clinical potential or laboratory curiosity? *Dermatology* 1994; 188: 173–176.
76. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *JEADV* (2002) 16, 100–114.
77. Meingassner JG, Stutz A. Immunosuppressive macrolides of the type FK506: a novel class of topical agents for treatment of skin diseases? *J Invest Dermatol* 1992; 98: 851–855.
78. Duncan JJ. Differential inhibition of cutaneous T cell-mediated reactions and epidermal cell proliferation by cyclosporine A, FK-506, and rapamycin. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 84–88.
79. Hiroi J, Sengoku T, Morita K et al. Effect of tacrolimus hydrate (FK506) ointment on spontaneous dermatitis in NC/Nga mice. *Jpn J Pharmacol* 1998; 76: 175–183.
80. Doss N, Reitamo S, Dubertret L et al., Efficacy of tacrolimus 0.03% ointment as second-line treatment for children with moderate-to-severe atopic dermatitis: evidence from a randomized, double-blind non-inferiority trial vs. fluticasone 0.005% ointment. *Pediatr Allergy Immunol* 2009.
81. Doss N, Kamoun M-R, Dubertret L et al., Superiority of tacrolimus 0.1% ointment compared with fluticasone 0.005% in adults with moderate to severe atopic dermatitis of the face: results from a randomized, double-blind trial. *BJD* 2009; 161: 427–434.
82. Zabawski EJ, Costner M, Cohen JB et al. Tacrolimus: pharmacology and therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol* 2000; 39: 721–727.
83. Bos JD, Van Leent EJM. Tacrolimus (FK506): Topical inflammatory cytokine inhibitor. *J Cutan Med Surg* 2001; 5 (suppl. 3): 7–11.
84. Neylor N, Elmets C, Jaracz E et al., Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *J Dermatol Treatment* 2005; 16: 149–153.
85. Abramovits W, Fleisher AB, Jaracz E et al., Adult patients with moderate atopic dermatitis: tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream. *J Drugs Dermatol* 2008; 7 (120): 1153–1158.
86. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB Jr, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 810–22.
87. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of the association between exposure to topical calcineurine inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007; 214: 289–295.
88. Arrelano FN, Wentworth CE, Arana A, et al., Risk of lymphoma following exposure to calcineurine inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 808–816.
89. Astellas Pharma GmbH. Summaries of Product Characteristics. Protopic 0.03% Ointment and Protopic 0.01% Ointment. Munich, Germany: Astellas Pharma GmbH, 2006.
90. Vente C, Reich K, Rupprecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999; 140: 338–342.
91. Lener EV, Brieva J, Schachter M et al. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2001; 137: 419–422.
92. Yamamoto S, Jiang H, Kato R. Stimulation of hair growth by topical application of FK506, a potent immunosuppressive agent. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 160–164.
93. Jiang H, Yamamoto S, Kato R. Induction of anagen in telogen mouse skin by topical application of FK506, a potent immunosuppressant. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 523–525.
94. McElwee KJ, Rushton DH, Trachy R, Oliver RF. Topical FK506: a potent immunotherapy for alopecia areata? Studies using the Dundee experimental bald rat model. *Br J Dermatol* 1997; 137: 491–497.
95. Maurer M, Handjiski B, Paus R. Hair growth modulation by topical immunophilin ligands; induction of anagen, inhibition of massive catagen development, and relative protection from chemotherapy-induced alopecia. *Am J Pathol* 1997; 150: 1433–1441.
96. Thiers BH. Topical tacrolimus: Treatment failure in a patient with alopecia areata. *Arch Dermatol* 2000; 136: 124.
97. Jiang H, Yamamoto S, Nishikawa K, Kato R. Anti-tumour-promoting action of FK506, a potent immunosuppressive agent. *Carcinogenesis* 1993; 14: 67–71.
98. Yamamoto S, Jiang H, Kato R. Inhibition of anthralin-caused skin tumor promotion and interleukin-1 α production by potent immunosuppressant FK506. *Cancer Lett* 1994; 83: 185–189.
99. Fujita T, Takahashi S, Yagihashi A et al. Prolonged survival of rat skin allograft by treatment with FK506 ointment. *Transplantation* 1997; 64: 922–925.
100. Yuzawa K, Taniguchi H, Seino K et al. Topical immunosuppression in skin grafting with FK506 ointment. *Transplant Proc* 1996; 28: 1387–1389.
101. Casson DH, Eltumi M, Tomlin S et al. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 436–440.
102. Nash RA, Etzioni R, Storb R et al. Tacrolimus (FK506) alone or in combination with methotrexate or methylprednisolone for the prevention of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from HLA-matched siblings: a single-center study. *Blood* 1995; 85: 3746–3753.
103. Nielsen FT, Leyssac PP, Kemp E et al. Nephrotoxicity of FK-506 in the rat. Studies on glomerular and tubular function, and on the relationship between efficacy and toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 334–340.
104. Nasr IS. Topical tacrolimus in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 250–254.
105. Compendium of Pharmaceuticals Specialties, 35th edn. Webcom Limited, Toronto, 2000: 1287–1292.
106. Manez R, Jain A, Marino IR, Thomson AW. Comparative evaluation of tacrolimus (FK506) and cyclosporin A as immunosuppressive agents. *Transplant Rev* 1995; 9: 63–76.
107. Nousari Hossein C, Sragovich A, Kimyai-Asadi A et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 265–268.
108. Jonas S, Rayes N, Neumann U et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer* 1997; 80: 1141–1150.
109. Bekersky I, Ohara K, Dressler DE et al. An evaluation of the phototoxicity of tacrolimus (FK506) ointment in hairless mice. *Int J Toxicol* 1998; 14: 541–550.
110. Bekersky I, Boswell G, Ohara K et al. Topical application of tacrolimus ointment did not alter the cutaneous pigmentation of Yucatan micropigs. *Int J Toxicol* 1999; 18: 19–21.

111. Alak AM, Cook M, Bekersky I. A highly sensitive enzyme-linked immunoabsorbent assay for the determination of tacrolimus in atopic dermatitis patients. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 88–91.
112. Soter NA, Fleischer AB, Webster GF et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part II, Safety. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S39–S46.
113. Etoh T. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment: the Japanese experience. *Immunomodulation in Focus Conference Newsletter* 2000; 4–5.
114. Rustin M. Treatment of atopic dermatitis in adults with topical tacrolimus. *Immunomodulation in Focus Conference Newsletter* 2000; 6.
115. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis; results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 396–398.
116. Jaracz E, Fleischer A, Rico MJ et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: Focus on cutaneous infections. 2001. Washington DC. Conference Proceeding.
117. Lubbe J, Pournaras CC, Saurat J-H. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000; 201: 249–251.
118. Navia MA. Rational design of new immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 1999; 31: 1097–1098.
119. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, et al., Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742–750.
120. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1282–9.
121. Thaci D, Reitamo S, Ensenat MAG et al., Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study *BJD* 2008 159, pp1348–1356.
122. Mollison KW, Fey TA, Gauvin DM et al. A macrolactam inhibitor of T helper type 1 and T helper type 2 cytokine biosynthesis for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 1995; 112: 729–738.
123. Frankel D. Tacrolimus of benefit in atopic dermatitis. *Lancet* 1998; 352: 1604–1604.
124. McAlister RO. Tacrolimus: a promising new therapy for eczema/atopic dermatitis. *Advocate* 1999; 11: 1–9.
125. FK506 Ointment Study Group. Phase III comparative study on FK506 ointment: intergroup comparative study on FK506 ointment and betamethasone valerate ointment in the treatment of atopic dermatitis (of the trunk and limbs). *Nishi Nihon J Dermatol* 1997; 59: 870–879.
126. FK506 Ointment Study Group. Phase III comparative study on FK506 ointment and aclometasone dipropionate ointment in the treatment of atopic dermatitis. *Acta Dermatol* 1997; 92: 277–288.

ДАЖЕ КОГДА КОЖА КАЖЕТСЯ СПОКОЙНОЙ,

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ВСЕГДА ГОТОВ К АТАКЕ

ЧТОБЫ В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СРОКА ДЕРЖАТЬ ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ПОД КОНТРОЛЕМ, НЕОБХОДИМО АКТИВНО ВОЗДЕЙСТВОВАТЬ НА СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, СОХРАНЯЮЩЕЕСЯ И В ПЕРИОДЫ РЕМИССИИ.



Протопик®
 (такролимус мазь 0,03%, 0,1%)

Можно проводить лечение atopического дерматита только в период обострения, но при этом всегда сохраняется угроза развития повторных обострений. Применение препарата Протопик® 2 раза в неделю в период ремиссии позволяет эффективно контролировать течение данного заболевания путем подавления субклинического воспаления. Назначение Протопика 2 раза в неделю предупреждает новые обострения и позволяет продлить ремиссию у взрослых и детей со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом.

Новый подход к длительному контролю над atopическим дерматитом при применении 2 раза в неделю

НЕ ЖДИТЕ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ОБОСТРЕНИЯ, ПРИМЕНЯЙТЕ ПРЕПАРАТ ПРОТОПИК® 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ ДЛЯ ДОЛГОВРЕМЕННОГО КОНТРОЛЯ НАД АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.*

*Пациентам, у которых предшествующее лечение Протопиком при его применении 2 раза в день в течение срока до 6 недель было результативным.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Протопик® (PROTOPIC®)

МНН: Такролимус (Tacrolimus). **Лекарственная форма:** Мазь для наружного применения. **Состав:** В 100 г мази содержится 0,03 г или 0,1 г такролимуса (в виде такролимуса моногидрата); вспомогательные вещества: парафин белый мягкий, парафин жидкий, пропиленкарбонат, воск пчелиный белый, парафин твердый. **Показания к применению:** Мазь Протопик® применяется в дозировке 0,03% и 0,1% у взрослых и только 0,03% у детей от 2 до 16 лет для лечения atopического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) в случае недостаточного ответа пациентов на традиционные методы лечения, такие как кортикостероиды, или наличия противопоказаний к таковым. **Способ применения и дозы:** Взрослым и детям старше 2 лет мазь Протопик® наносит тонким слоем на пораженные участки кожи. Препарат можно применять на любых участках тела, включая лицо и шею, в области кожных складок. Не следует наносить препарат на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки. **Применение у детей (2 года и старше) и подростков до 16 лет:** Лечение необходимо начинать с нанесения 0,03% мази Протопик® 2 раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трех недель. В дальнейшем частота применения уменьшается до 1 раза в сутки, лечение продолжается до полного очищения очагов поражения. **Применение у взрослых и подростков 16 лет и старше:** Лечение необходимо начинать с применения 0,1% мази Протопик® 2 раза в сутки и продолжать до полного очищения очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшать частоту нанесения 0,1% мази или переходить на использование 0,03% мази Протопик®. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение 0,1% мазью Протопик® дважды в день. Если позволяет клиническая картина, следует предпринять попытку снизить частоту применения препарата либо использовать меньшую дозировку – 0,03% мазь Протопик®. **Применение у людей пожилого возраста (65 лет и старше):** Особенности применения у людей пожилого возраста отсутствуют. **Лечение обострений:** Мазь Протопик® может использоваться кратковременно или длительно в виде периодически повторяющихся курсов терапии. Лечение пораженных участков кожи проводится до полного исчезновения клинических проявлений atopического дерматита. Как правило, улучшение наблюдается в течение первой недели лечения. Если признаки улучшения не наблюдаются в течение 2 недель с момента начала использования мази, необходимо рассмотреть другие варианты дальнейшего лечения. Лечение следует возобновить при появлении первых признаков обострения atopического дерматита. **Профилактика обострений:** Для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями заболевания в анамнезе рекомендуется поддерживающая терапия мазью Протопик®. Целесообразность назначения поддерживающей терапии определяется эффективностью предшествующего лечения по стандартной схеме (2 раза в день) на протяжении не более чем 6 недель. При поддерживающей терапии мазь Протопик® следует наносить 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг) на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях. Промежуток времени между нанесениями препарата должен составлять не менее 2-3 дней. **У взрослых и подростков 16 лет и старше используется 0,1% мазь Протопик®, у детей (2 года и старше) – 0,03% мазь Протопик®.** При появлении признаков обострения следует перейти к обычному режиму терапии мазью Протопик® (см. раздел «Лечение обострений»). Через 12 месяцев поддерживающей терапии необходимо оценить клиническую динамику и решить вопрос о целесообразности продолжения профилактического использования мази Протопик®. У детей для оценки клинической динамики следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии. **Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, покраснение, боль, парестезии и сыпь) в месте нанесения. Как правило, они выражены умеренно или незначительно и проходят в течение первой

недели после начала лечения. Часто встречается непереносимость алкоголя (покраснение лица или симптомы раздражения кожи после употребления спиртных напитков). У пациентов, применяющих мазь Протопик®, отмечается повышенный риск развития фолликулита, акне и герпетической инфекции. **Особые указания:** Мазь Протопик® нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты. Во время применения мази Протопик® необходимо минимизировать попадание на кожу солнечных лучей, посещение солярия, терапии УФ-лучами Б или А в комбинации с псораленом (PUVA-терапия). Мазь Протопик® не должна применяться для лечения участков поражения, которые рассматриваются как потенциально злокачественные или предзлокачественные. В течение 2 ч на участках кожи, на которые наносилась мазь Протопик®, нельзя использовать смягчающие средства. Эффективность и безопасность применения мази Протопик® в лечении инфицированного atopического дерматита не оценивались. При наличии признаков инфицирования до назначения мази Протопик® необходимо проведение соответствующей терапии. Применение мази Протопик® может быть связано с повышенным риском развития герпетической инфекции. При наличии признаков герпетической инфекции следует индивидуально оценить соотношение пользы и риска применения Протопика. При наличии лимфаденопатии необходимо обследовать пациента до начала терапии и наблюдать за ним в период применения мази. При отсутствии очевидной причины лимфаденопатии или при наличии симптомов острого инфекционного мононуклеоза необходимо прекратить применение мази Протопик®. Необходимо избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки (при случайном попадании мазь необходимо тщательно удалить и/или промыть глаза и слизистые водой). Не рекомендуется носить мазь Протопик® под окклюзионные повязки и носить плотную воздухопроницаемую одежду. Так же как при использовании любого другого местного лекарственного средства, пациенты должны мыть руки после нанесения мази, кроме тех случаев, когда мазь наносится на область рук с лечебной целью. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к такролимусу, к вспомогательным веществам, к макролидам. Беременность и грудное вскармливание. Не следует применять Протопик® у пациентов с генетическими дефектами эпидермального барьера, такими как синдром Нетертона, а также при генерализованной эритродермии в связи с риском прогрессирующего увеличения системной абсорбции такролимуса. Применение мази Протопик® в дозировке 0,1% противопоказано у детей и подростков младше 16 лет, в дозировке 0,03% – у детей младше 2 лет. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Такролимус не метаболизируется в коже, что исключает риск лекарственных взаимодействий в коже, которые могут повлиять на его метаболизм. Так как системная абсорбция такролимуса при использовании в форме мази минимальна, взаимодействие с ингибиторами СУР3А4 (эритромицин, итраконазол, кетоконазол, дилтиазем и др.) при одновременном применении с мазью Протопик® маловероятно, однако не может быть полностью исключено у пациентов с обширными участками поражения и/или эритродермией. Влияние мази Протопик® на эффективность вакцинации не изучалось. Однако из-за потенциального риска снижения эффективности вакцинации необходимо провести до начала применения мази или спустя 14 дней после последнего использования мази Протопик®. В случае применения живой аттенуированной вакцины этот период должен быть увеличен до 28 дней, в противном случае следует рассмотреть возможность использования альтернативных вакцин. Возможность совместного применения мази Протопик® с другими наружными препаратами, системными глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами не изучалась. **Форма выпуска:** Мазь для наружного применения 0,03% и 0,1% в тубах по 10, 30 г. **Регистрационный номер:** ЛСП-001885/10 от 12.03.2010 г. **Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»:** 109147 Москва, ул. Марксистская, 16.

ИММУННЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ЧЕЛОВЕКА

К.И. ПЛАХОВА, М.Р. РАХМАТУЛИНА, Н.В. ФРИГО, А.Р. ГАЛИМОВ, И.А. ВОЛКОВ, Е.Л. ВАСИЛЬЕВА

Immune and genetic mechanisms of infertility and reproductive function disorders associated with human urogenital chlamydial infection

K.I. PLAKHOVA, M.R. RAKHMATULINA, N.V. FRIGO, A.R. GALIMOV, I.A. VOLKOV, YE.L. VASILYIEVA

Об авторах:

К.И. Плахова — старший научный сотрудник отдела инфекций, передаваемых половым путем, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

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

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

А.Р. Галимов — младший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва

И.А. Волков — научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, к.б.н.

Е.Л. Васильева — младший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва

В обзоре освещены современные представления об иммунных и генетических аспектах бесплодия, ассоциированного с урогенитальной хламидийной инфекцией у человека. Рассматриваются работы по изучению индивидуальных полиморфизмов генов, кодирующих цитокины и другие медиаторы иммунной системы. Представлены результаты исследований, направленных на поиск генетической предрасположенности к развитию осложнений, приводящих к нарушению репродуктивной функции человека, вследствие перенесенной урогенитальной хламидийной инфекции.

Ключевые слова: *C. trachomatis*, генотипирование, цитокины, интерлейкины, бесплодие.

This review covers current concepts of immune and genetic mechanisms of infertility associated with human urogenital chlamydial infection. It describes studies of individual polymorphisms of genes coding cytokines and other immune system mediators. It also presents the results of studies aimed at searching for genetic predisposition to the development of complications resulting in human reproductive function disorders caused by past urogenital chlamydial infections.

Key words: *C. trachomatis*, genotyping, cytokines, interleukins, infertility.

Распространенность урогенитальной хламидийной инфекции среди населения разных стран мира остается высокой. По оценке ВОЗ, среди всех инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), распространенность урогенитального хламидиоза занимает второе место после трихомонадной инфекции. В мире ежегодно наблюдается более 90 млн новых случаев инфицирования *C. trachomatis*, из них 4 млн зарегистрированы в США и около 5,5 млн — в Европе [1]; экономический ущерб составляет десятки миллионов долларов. В течение последних лет в Российской Федерации заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией вышла на первое

место среди всех ИППП и составила в 2008 г. 89,6% на 100 000 населения. На сегодняшний день в России урогенитальный хламидиоз — вторая по распространенности регистрируемая ИППП после трихомоноза.

В группе риска по заболеваемости урогенитальным хламидиозом оказываются в основном молодые люди. По имеющимся данным, распространенность заболевания в популяционной группе 18—25 лет на 60% выше, чем в других возрастных группах [2].

Малосимптомное и бессимптомное течение заболевания, отсутствие своевременного и адекватного лечения может приводить к позднему обращению пациентов к врачу и развитию серьезных осложнений со стороны репродуктивной системы: у женщин — к воспалительным заболеваниям органов

малого таза (ВЗОМТ) и, как следствие, к развитию эктопической беременности, трубному бесплодию, у мужчин — к орхитам и эпидидимитам. Бессимптомное течение заболевания у мужчин встречается в 40—50% случаев, у женщин — в 70—80%. Согласно результатам современных исследований урогенитальная хламидийная инфекция выявляется у 29—32% женщин, не имеющих патологических выделений из цервикального канала, у 80—84% — со слизисто-гнойными выделениями, у 79—87% — с наличием гипертрофической эрозии шейки матки [3—5]. Каждый год в Европе эпидемиологи регистрируют около миллиона случаев сальпингитов, из них большая часть, около 600 тыс., хламидийной этиологии. Примерно в 120 тыс. случаев инфекция заканчивается так называемым механическим бесплодием. При этом каждый новый эпизод обусловленного хламидиями воспаления увеличивает вероятность развития вторичного бесплодия в несколько раз [6].

Расходы национальных систем здравоохранения на лечение последствий, вызываемых урогенитальной хламидийной инфекцией, являются весьма существенными. Исследования экономической эффективности мероприятий по обследованию и лечению больных урогенитальной хламидийной инфекцией в развитых странах показали, что наилучшей стратегией в данном случае является ранняя диагностика и лечение неосложненной инфекции [7].

Появление современных методов лабораторной диагностики диктует необходимость поиска принципиально новых путей предотвращения развития заболевания и его осложнений. Так, прогнозирование течения заболевания на основании генетически детерминированных, индивидуальных особенностей иммунного ответа на агент становится перспективным путем решения проблемы ранней диагностики и, как следствие, своевременного и адекватного лечения.

Иммунологические и генетические аспекты, обуславливающие особенности клинического течения урогенитальной хламидийной инфекции и развития нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с урогенитальным хламидиозом у человека, до конца не изучены.

Иммунные аспекты патогенеза урогенитальной хламидийной инфекции. Патогенез и клинические проявления урогенитальной хламидийной инфекции определяются повреждением тканей в результате внутриклеточной репликации хламидий, а также воспалительной реакцией организма хозяина в ответ на внедрение *C. trachomatis* и разрушение в процессе их размножения собственных клеток. В основе повреждающего воздействия на ткани могут быть также иммунные реакции, которые возникают при хронической или повторной инфекции, вызванной *C. trachomatis* [8].

Хламидийная инфекция запускает специфические и неспецифические иммунные реакции, в которых участвуют гуморальный и клеточный звенья иммунитета. При первичной инфекции поражаются эпителиальные клетки урогенитального тракта, при разрушении которых происходит выброс цитокинов (интерлейкинов (IL)-1, -6, -8, макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухолей и др.), взаимодействующих с клетками иммунной системы. При этом характер иммунного ответа организма человека на патоген предопределяет количество и состав (спектр) синтезированных цитокинов [9].

В случае развития иммунной реакции, вызванной внутриклеточным микроорганизмом *C. trachomatis*, синтез и секреция цитокинов являются отложенными во времени на 20—24 ч. после проникновения инфекции [10—12]. Через 2—4 дня после инфицирования отмечается пик местной воспалительной реакции. Максимальная концентрация цитокинов наблюдается через 48 ч. после инфицирования и сохраняется около 4 дней, затем постепенно снижается. Особая роль отводится IL-1, который секретируется первым еще не поврежденными эпителиальными клетками и стимулирует секрецию других цитокинов неинфицированными окружающими эпителиальными клетками. В этот период также отмечается повышенная продукция фактора некроза опухолей α (ФНО- α) — сильного индуктора воспалительного процесса [13], который стимулирует выраженное воспаление в зоне инфицирования. На ранней стадии инфекции важная роль отводится Т-лимфоцитам, в большей степени Т-хелперам 1-го типа, которые в ответ на антигенную активацию хламидиями секретируют интерферон- γ (ИФН- γ), который необходим для процессов, связанных с подавлением инфекционного агента. ИФН- γ стимулирует увеличение количества моноцитов и макрофагов, разрушающих хламидии, а также секрецию других цитокинов, в том числе IL-1 [14]. Кроме того, в развитии первичной воспалительной реакции принимает участие IgA, секреция которого в месте воспаления ограничивает дальнейшее распространение инфекции, но не приводит к полной элиминации бактерий.

В большинстве случаев иммунный ответ на первичную инфекцию носит транзиторный характер и не ассоциирован с повреждением тканей (эпителиального слоя) органов человека. Таким иммунным ответом обусловлено частое асимптомное и малосимптомное течение урогенитального хламидиоза.

Отличительная особенность *C. trachomatis* — длительная персистенция в макроорганизме, характеризующаяся появлением и сохранением жизнеспособных атипичных форм инфекционного агента, способных к реверсии в обычные формы с последующим рецидивом заболевания [15, 16].

При длительно персистирующей инфекции или при повторном инфицировании стимуляция иммунной системы хламидиями приводит к развитию реакции гиперчувствительности замедленного типа (III тип). В этих случаях антитела не участвуют в клеточной реакции, которая развивается через 24—48 ч. после проникновения инфекции в организм.

В настоящее время основной теорией, описывающей патогенез персистирующей хламидийной инфекции, является развитие реакции замедленного типа на специфический хламидийный белок теплового шока HSP 60 массой 60 кД, относящийся к классу белков теплового шока (HSP), который экспрессируется всеми бактериями и другими живыми клетками. HSP 60 присутствует как в ретикулярных, так и в элементарных тельцах хламидий, но его активный синтез начинается только при непродуктивной латентной инфекции. Таким образом, при персистирующей хламидийной инфекции происходит активный синтез HSP 60. Иммунный ответ на хламидийный HSP 60 связан с инфицированием верхнего отдела урогенитального тракта [17]. В случае персистенции цикл развития хламидий приостанавливается на фазе неразвивающихся ретикулярных телец. Эти формы продуцируют минимальные количества хламидийных структурных антигенов, но продолжают синтезировать и секретировать белок теплового шока HSP 60 [18].

У человека HSP делятся на две основные группы: конститутивные (HSC) и индуцируемые. Под действием физиологических условий HSC постоянно продуцируются, на молекулярном уровне отвечают за упорядочение анаболизма, метаболизма и катаболизма. HSP — стрессовые белки, они быстро синтезируются клетками в ответ на различные физические, химические и физиологические воздействия для того, чтобы повысить функции защиты клетки. При хронической персистенции микроорганизмов происходит повышенная выработка как человеческих, так и микробных HSP, причем микробные HSP 60 отвечают в основном за развитие иммунопатологических процессов. Антитела к сохранным эпитопам микробных HSP 60 вступают в перекрестную реакцию с человеческими HSP 60, которая в итоге приводит к развитию реакции гиперчувствительности замедленного типа и аутоиммунного ответа [18]. Процессы, которые наблюдаются при такой иммунной реакции, приводят к повреждению тканей и формированию фиброза в пораженных органах, в том числе к механическому вторичному бесплодию, эктопической беременности, хроническим газовым болям [19, 20].

Известно, что при персистирующей инфекции значительно увеличивается продукция IL-10. Считается, что именно IL-10, продуцируемый Th 2 клетками, регулирует противовоспалительные механизмы иммунного ответа за счет влияния на фагоциты

и антиген-представляющие клетки. IL-10 ингибирует в этих клетках транскрипцию и продукцию цитокинов, отвечающих за воспалительный ответ (ФНО, IL-12 и др.) [21, 22]. ИФН- γ , продуцируемый Т-хелперами, способствует разрушению хламидий, но в то же время — и воспалительному повреждению тканей человека и развитию фиброза [23]. Исследования последних лет свидетельствуют, что у женщин с вторичным бесплодием, инфицированных хламидиями, выявляется повышенный уровень ИФН- γ и IL-10 в цервикальном секрете [24, 25].

В литературе встречаются данные, указывающие на то, что запуск воспалительного процесса при урогенитальной хламидийной инфекции и синтез интерферонов опосредованы повышенной активностью ферментов: протеинкиназы и фосфолипазы. Активация хламидиями синтеза клетками фосфолипазы cPLA₂ способна запускать аутоиммунный процесс на клеточном уровне, приводя к реализации пути патогенеза вразрез с канонами иммунного ответа. Показана роль протеинкиназы ERK в индукции воспалительной реакции и развитии рецидивирующей и хронической форм урогенитальной хламидийной инфекции, что в свою очередь приводит к возникновению ВЗОМТ и бесплодия [26].

Иммунные аспекты развития бесплодия как осложнения урогенитальной хламидийной инфекции. Под бесплодием понимают отсутствие беременности при регулярной половой жизни в течение 12 мес. Оценка распространенности бесплодия в настоящее время неточна. Считается, что от 8 до 15% супружеских пар в течение репродуктивного периода сталкиваются с данной проблемой. При расчете на общую популяцию это означает, что в мире насчитывается более 100 млн супружеских пар, для которых проблема бесплодия является причиной личных страданий и может повлечь за собой распад семьи.

Одной из ведущих причин бесплодного брака являются воспалительные заболевания половых органов, которые составляют основную патологию мочеполовой системы у женщин (38,2%) и мужчин (43,3%) с бесплодием и в 2/3 случаев диагностируются у обоих супругов [27]. Основной причиной бесплодия у женщин являются ВЗОМТ, которые представляют собой различные комбинации нозологических форм, характеризующихся поражением верхних отделов репродуктивной системы. ВЗОМТ широко распространены во всем мире и наносят обществу значительный экономический и демографический урон. Р.Е. Munday (1997), J. Raavonen (1996) указывают, что до 60% случаев ВЗОМТ вызваны возбудителями ИППП [20, 28]. Основное значение в иницировании ВЗОМТ имеют хламидийная и гонококковая инфекции, возбудители которых поражают слизистую оболочку цервикального канала, что приводит к снижению ее барьерной функции и возникновению восходящего воспалительного процесса верх-

них отделов половой системы. По данным разных авторов, осложнения в результате инфицирования *C. trachomatis* могут наблюдаться в 30—50% случаев как у мужчин, так и у женщин. *C. trachomatis* является инфекционным агентом, часто выявляемым из нижних и верхних отделов полового тракта женщин с хроническими ВЗОМТ (в 11,1—54,0% случаев); у больных хроническими гнойными ВЗОМТ также установлена высокая инфицированность данными микроорганизмами (до 40% наблюдений) [29].

В патогенезе бесплодия при воспалительных заболеваниях придатков матки ведущую роль играют функциональные нарушения кинетики и обструкция маточных труб, а также нарушения иммунного статуса и процесса овуляции.

Функциональные нарушения кинетики маточных труб могут быть обусловлены воспалительной инфильтрацией стенок труб и атрофией реснитчатого эпителия слизистой оболочки. Ключевым моментом является образование гидросальпинкса за счет усиленной продукции слизи. Вследствие сдавления эпителия происходят некротические изменения, которые в первую очередь охватывают цилиарный эпителий, происходит децелиация эпителия и нарушение транспортной функции труб. Обструкция маточных труб возникает в результате рубцовых склеротических изменений при разрушении инфекцией трубного эпителия. После однократного эпизода сальпингита обструкция маточных труб выявлена у 11—13% больных, двукратного — у 23—36%, трехкратного и более — у 54—75% пациенток [30].

В настоящее время установлено, что для нормальной имплантации, роста и развития эмбриона необходимо создание в эндометрии матери состояния иммунной супрессии, что ведет к формированию защитного барьера и предотвращает отторжение наполовину чужеродного плода. Исследование биоптатов эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности в секреторной фазе менструального цикла показало активацию моноцитарно-макрофагальной реакции, повышение активности естественных киллеров наряду с угнетением Т-супрессорного звена иммунной системы. При изучении биоптатов эндометрия, полученных от соматически здоровых рожавших женщин, в пролиферативной фазе менструального цикла выявлено преобладание Т-хелперов над Т-супрессорами, в поздней, секреторной фазе менструального цикла — наоборот, превалирование Т-супрессоров, что, вероятно, создает необходимые условия для возможной имплантации [31].

Установлено, что важную роль в регуляции воспалительных реакций, межклеточных взаимодействий в эндометрии, в реализации эндокринных эффектов, а также в процессе инвазии трофобласта играет система цитокинов, представленная множеством протеинов или гликопротеидов, вырабатываемых преимущественно активированными лимфо-

цитами и моноцитарно-макрофагальной системой, а также в меньшей мере фибробластами, эндотелиальными и соматическими клетками, в том числе эндометрия и трофобласта. Считается, что цитокины не только оказывают влияние на состояние иммунной системы, но и способны регулировать ключевые функции репродуктивной системы человека. Исследования показывают, что цитокины принимают участие в процессах регуляции выработки мужских и женских половых клеток, оплодотворения и эмбрионального развития [32].

По данным ряда авторов [33], при воздействии специфических антигенов инфекционного происхождения в ткани эндометрия происходит дифференцировка Т-хелперов на две субпопуляции: Т-хелперы 1-го и 2-го типов (Th 1 и Th 2), синтезирующих определенный профиль цитокинов. Th 1 синтезируют преимущественно провоспалительные цитокины: IL-1, IFN- γ , ФНО- α и β , принимающие участие в росте и дифференцировке Т-, В-лимфоцитов, естественных киллеров, противовирусной и антибактериальной защите. Th 2 синтезируют IL-4, IL-5, IL-10, обеспечивающие преимущественно гуморальные реакции, гемопоэз, ангиогенез. К развитию воспалительных реакций в эндометрии даже в условиях низкой концентрации, а особенно при персистенции инфекционного агента, может приводить активация Th 1, что нарушает нормальные межклеточные взаимодействия и служит причиной неполноценной имплантации. У женщин с бесплодием воспалительного генеза обнаружено отсутствие физиологической цикличности в содержании показателей Т-системы иммунитета на фоне увеличения уровня иммуноглобулинов всех классов в цервикальной слизи. Установлено, что продукция антиспермальных антител ассоциирована с наличием антигенов A2, B5, B40 HLA-комплекса. Аутоиммунный ответ к блестящей оболочке яйцеклетки чаще определяется у женщин при наличии антигенов A1 и B8 HLA-комплекса [12, 22].

Длительно существующий воспалительный процесс в фаллопиевых трубах в присутствии ФНО- α приводит к воспалительному протеолизу, в результате чего развивается фиброз тканей и рубцевание [34, 35]. Показано, что иммуносупрессивный цитокин IL-10 снижает секрецию IFN- γ и ФНО- α и стимулирует активацию макрофагов, регулирующих внутриклеточное воспаление [36, 37]. Последние исследования свидетельствуют о том, что индивидуальная магнитуда иммунного ответа под контролем секреции IL-10 и ФНО- α генетически детерминирована.

Генетические аспекты урогенитальной хламидийной инфекции и бесплодия. В последние годы в мире большое внимание уделяется изучению роли генетических факторов в развитии предрасположенности к заболеваниям и вариантам их клинического течения, а также терапевтическому ответу

на проводимое лечение. Большое внимание уделяется изучению иммунорегуляторных генов, которые кодируют медиаторы иммунного ответа и межклеточного взаимодействия — цитокины, а также компоненты главного комплекса гистосовместимости человека. Наибольшее число исследований, посвященных изучению ИППП и дерматозов, указывает на важную роль ключевых цитокинов, оказывающих про- (TNF- α) или противовоспалительное (IL-10) действие [38, 39].

Проблема установления возможной взаимосвязи перенесенной урогенитальной хламидийной инфекции и развития нарушений репродуктивной функции с позиций молекулярной генетики в настоящее время является малоизученной.

Ряд работ посвящен изучению полиморфизмов генов, кодирующих цитокины, у женщин при трубном бесплодии, ассоциированном с урогенитальной хламидийной инфекцией. В рамках этой проблемы наиболее изучен полиморфизм IL-10. Некоторые авторы считают, что именно индивидуальные различия цитокинового профиля и полиморфизмы в регуляторной области гена, кодирующего цитокин IL-10, обуславливают различный тип течения воспалительного процесса (острый или латентный) [40, 41].

Проведены исследования по изучению полиморфизмов гена интерлейкина-10 IL-10 -1082 (A/G), IL-10 -819 (T/C), IL-10 -592 (A/C), гена интерферона- γ IFN- γ +874 (A/T), гена фактора некроза опухолей- α TNF- α -308. По данным Н. Öhman (2006), индивидуальный полиморфизм гена IL-10 или функционально обусловленный различный уровень IL-10 являются причиной различного течения аутоиммунных, иммуносупрессивных и воспалительных процессов [42]. В работе Н. Öhman и соавт. (2009) показано, что наличие А аллеля в позиции -1082 гена IL-10 и А аллеля в позиции -308 гена TNF- α является фактором риска развития повреждения тканей маточных труб, индуцированного хламидийной урогенитальной инфекцией и приводящего к бесплодию; была выявлена статистически значимая связь между наличием этих аллелей и развитием нарушения проходимости маточных труб. Кроме того, установлено, что именно эти цитокины обладают биологическими эффектами, способствующими развитию хронического воспаления. Генетическая предрасположенность к повышенной продукции IL-10 была ассоциирована с уменьшенной продукцией ИФН- γ , необходимого для формирования успешной иммунной защиты против возбудителя урогенитальной хламидийной инфекции. Отмечено, что вариант IL-6 -174 (CC), который предопределяет низкую продукцию IL-6, встречался статистически чаще в группе пациентов с вторичным бесплодием, инфицированных хламидиями, чем в группе контроля. Наличие вариантов генотипов IL-10 -1082 (AA) и (AG) ассоцииро-

валось с повышенным риском развития поражения тканей маточных труб. По мнению авторов, изменения генотипов IL-10, как иммуносупрессивного цитокина, повышают риск развития осложнений урогенитальной хламидийной инфекции. Исследования показали, что повышенный синтез и секреция IL-10 и TNF- α приводят к развитию нарушения проходимости маточных труб. В то же время наличие полиморфизмов в позиции +874 гена IFN- γ не было статистически значимо ассоциировано с развитием трубного бесплодия. Авторы связывают такой результат с малочисленностью группы пациентов с данным генотипом, включенной в исследование [40].

По некоторым данным, при внутриклеточных инфекциях выявляется ассоциация наличия аллеля А в позиции +874 гена IFN- γ с неполным выздоровлением, т. е. с переходом инфекции в хроническую или рецидивирующую форму [43].

В целом проведенные исследования показали, что такая индивидуальная особенность, как повышенная продукция IL-10 и низкая — IFN- γ , ассоциирована с выраженной воспалительной реакцией и развитием фиброза в маточных трубах, приводящей в значительной степени к увеличению риска развития трубного бесплодия.

В отдельных исследованиях [43, 44] указывается на наличие ассоциаций определенных аллелей генов, кодирующих белки главного комплекса гистосовместимости человека (аллель DQA1*0102 гена HLA-DQA1, аллель DQB1*0602 гена HLA-DQB1 и аллель 008 гена MICA), с урогенитальной хламидийной инфекцией, однако их роль в развитии бесплодия остается малоизученной. Так, в частности, в работе В. Mei и соавт. (2009) отмечено, что восприимчивость организма человека к инфекции, вызываемой *Chlamydia trachomatis*, может зависеть от локуса MICA.

Показано также, что с повышенным риском развития инфекции, вызываемой *C. trachomatis*, служащей основной причиной непроходимости маточных труб, ассоциированы полиморфизмы в гене MBL, кодирующем белок MBL (*mannose binding lectin*; лектин, связывающий маннозу), который является важным фактором врожденного иммунитета [45, 46]. В исследовании J. Sziller и соавт. установлена ассоциация полиморфизма 54 кодона гена MBL с развитием повреждений маточных труб, причиной которых была *C. trachomatis* [47].

Таким образом, как показывают приведенные данные литературы, существует достаточно большое количество публикаций, указывающих на наличие взаимосвязи перенесенной урогенитальной хламидийной инфекции и возникновения нарушений репродуктивной функции у человека, вплоть до наступления бесплодия. В основе развития этих нарушений лежит как прямое повреждающее действие *C. trachomatis* на органы репродуктивной

системы, так и опосредованное — через сложные иммунные механизмы, связанные с распознаванием, презентацией антигенов, дифференцировкой Т-лимфоцитов, продукцией белка теплового шока, функционированием системы цитокинов.

В публикациях отмечается наличие взаимосвязи полиморфизмов генов, кодирующих цитокины, а также антигены гистосовместимости человека и развития серьезных осложнений, приводящих к нарушению репродуктивной функции вследствие перенесенной урогенитальной хламидийной инфекции, обусловленной *C. trachomatis*, хотя точная роль полиморфизмов этих генов в развитии бесплодия остается до конца не выясненной. Наиболее часто в качестве генов, ассоциированных с развитием бесплодия у лиц, перенесших урогенитальный хламидиоз, указываются гены, кодирующие цитокины IL-10 и TNF, а также гены, кодирующие антигены главного комплекса гистосовместимости человека (*HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* и *MICA*). Однако до сих пор полностью не определен спектр цитокинов и кодирующих их генов, оказывающих значимое влияние на характер воспаления и/или на возможность развития серьезных осложнений, приводящих к нарушению репродуктивной функции. Для успешного прогнозирования тяжести течения урогенитальной хламидийной инфекции и риска развития нарушений фертильности, как у женщин, так и у мужчин, требуется дальнейшее изучение роли цитокинов и кодирующих их генов, а также генов главного комплекса гистосовместимости человека.

Особый интерес представляет изучение индивидуального полиморфизма цитокинов и их функциональных различий. Выявление различий в генах, кодирующих цитокины, позволит определить индивидуальную предрасположенность к характеру течения инфекционного процесса (острого или персистирующего). Знание генетических аспектов патогенеза урогенитальной хламидийной инфекции может помочь сформировать научную основу для создания новых подходов к терапии урогенитальной хламидийной инфекции.

Литература

- Moss T.R., Darougar R. Human genital infections with *C. trachomatis*. UK, 2008; 55—73.
- Kohl K.S., Markowitz LE, Koumans EH. Developments in the screening for Chlamydia trachomatis: a review. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30 (4): 637—58.
- Анри-Сюше Ж. Хламидиозы в гинекологии. Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций. М., 1990. С. 16—30;
- Kleimann D., Sarov I., Inslar V. The effects of contraceptive hormones on the replication of *Chlamydia trachomatis* in human endometrial cells. *Contraception.* 1987; 35 (6): 533—542.
- Ripa K.T. Biological principles of the culture of *Chlamydia trachomatis* in cells monolayers. *Acta pathol., microb., immunol. Scand.* 1982; 32: 4—8.
- Domeika M., Mardh P.A. ABC on Chlamydia. Syva a Syntex Company, Berkshire, 1993.
- Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielson D. Decreasing incidences of gonorrhoea- and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease: a 25-year study from an urban area of central Sweden. *Sex Transm Dis.* 1996; 23: 384—91.
- Ustacelebi S, Kultursay N. Human Chlamydial infection. Ed. D. Serter, E. Ertem, D. Dereli. — Izmir. 1997; 29—37.
- Г.Ф. Железникова. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. Цитокины и воспаление. 2009; 8 (11): 10—17.
- Malinverni R. The role of cytokines in chlamydial infections. *Curr Opin. Infect. Dis.* 1996; 9: 150—155.
- Morton R.S., Kinghorn G.R. Genitourinary chlamydial infection: a reappraisal and hypothesis. *Int. J. STD AIDS.* 1999; 10: 765—755.
- Zdrodowska-Stefanow B., Ostaszewska-Puchalska I., Pucilo K. The immunology of Chlamydia trachomatis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* 2003; 51: 289—294.
- Rusmussen S.J., Eckmann L., Quayle A.J. et al. Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to Chlamydia infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 77—87.
- Witkin S.S., Giraldo P., Linhares I. et al. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 252—256.
- Дмитриев Г.А. Наиболее распространенные урогенитальные инфекции: диагностика и терапия. *Consilium Medicum.* 2004; 5 (7).
- Sellers J, Howard M, Pickard L, Jang D, Mahony J, Chernesky M. Chlamydial cervicitis: testing the practice guidelines for presumptive diagnosis. *CMAJ.* 1998; 158 (1):65.
- Witkin SS. Immunity to heat shock proteins and pregnancy outcome. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 35—8
- Dreesbach K. Review. Chlamydial Heat Shock Proteins (sHSP). Germany. Medac Diagnostic. 2001; 1—19.
- Claman P, Honey L, Peeling RW, Jessamine P, ToWitkin SS. Immunity to heat shock proteins and pregnancy outcome. *Infect. Dis. Obye B: The presense of serum antibody to the chlamydial heat shock protein (CHSP60) as a diagnostic test for tubal factor infertility. Fertil Steril.* 1997; 67: 501—4.
- Paavonen J. Immunopathogenesis of pelvic inflammatory disease and infertility — what do we know and what shall we do? *J. Br. Fert.* 1996; 1: 42—5.
- Debattista J, Timms P, Allan J. Immunopathogenesis of Chlamydia trachomatis infections in women. *Fertil Steril.* 2003; 79: 1273—7.
- Moore K.W., R de Waal Malefyt, R. L. Coffman and A. O'Garra. Interleukin-10 and interleukin-10 receptor. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19: 683—765.
- Rotterberg ME, Gigliotti-Rothfunchs A, Wigzell H. The role of IFN-gamma in the outcome of chlamydial infection. *Curr Opin Immunol.* 2002; 14: 444—451.
- Reddy BS, Rastogi S, Das B et al. Cytokine expression pattern in the genital tract of Chlamydia trachomatis positive infertile women — implication of T-cell responses. *Clin. Exp Immunol.* 2004; 137: 552—558.
- Srivastva P, Jha R., Bas S. In in fertile women, cells from Chlamydia trachomatis infected site release higher levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha upon heat shock protein stimulation then fertile women. *Biology and Endocrinology.* 2008; 6: 20.
- M.J. Vignola, D.F. Kashatus, G.A. Taylor et al. cPLA2 regulates the expression of Type I interferons and intracellular immunity to Chlamydia trachomatis. *J Biol Chem.* Jul 2010; 285 (28): 21625—35.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. СПб.: СОТИС, 1995. 224 с.
- Munday PE. Clinical aspects of pelvic inflammatory disease. *Hum Reprod. Nov* 1997; 12 (11): 121—6.
- Канищева Е.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми половым путем. Диагностика, лечение. *Вестн. дермат. и венер.* 2002; 4: 16—23.
- Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов. Метод. материалы. / под ред. В.Н. Серова. М., 2003.
- Канищева В.М. Неполноценная лютеиновая фаза — тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности. *Гинекология.* 2002; 4: 154—155.
- Ingman W.V., Jones R.L. Cytokine knockouts in reproduction: the use of gene ablation to dissect roles of cytokines in reproductive biology. *Human reproduction update.* 2008; 24 (3): 179—192.
- Beer AE, Kvark JY. Reproductive medicine program. Finch University of Health Science Chicago Medical School. 2000.

34. Beatty W.L., Byrne G.L., Morrison R.P. Morphologic and antigenic characterization of interferon γ -mediated persistent Chlamydia trachomatis infection in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993; 90: 3998—4002.
35. Claman P, Honey L, Peeling R W, Jessamine P., Toye B: The presence of serum antibody to the chlamydial heat shock protein (CH-CP60) as a diagnostic test for tubal factor infertility. Fert. Steril. 1997; 67: 501—504.
36. Cotter TW, Meng Q, Shen ZL, Zhang YX, Su H and Caldwell HD: Protective efficacy of major outer membrane protein- specific immunoglobulin A (IgA) and IgG monoclonal antibodies in a murine model of Chlamydia trachomatis genital tract infection. Infect Immun. 1995; 63: 4704—4714.
37. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. J Immunol 2008; 180: 5771—7.
38. Abbas Z., Moatter T., Hussainy A., Jafri W. Effect of cytokine gene polymorphism on histological activity index, viral load and response to treatment in patients with chronic hepatitis C genotype 3. World J Gastroenterol. 2005; 11 (42): 6656—61.
39. Yanina Eberhard, Mamurova G, Hanlon T.P., Sillers L. et al. Cytokine gene polymorphisms as risk and severity factors for juvenile dermatomyositis. Arthritis and Rheumatism. 2008; 58(12): 3941—50.
40. Öhman H., Triitinen A., Halttunen M., et al. Cytokine polymorphisms and severity of tubal damage in women with Chlamydia-associated infertility. The journal of infectious diseases. 2009; 199: 1353—9.
41. Hvid, M., A. Baczynska, B. Deleuran, J. Fedder, H. Knudsen, G. Christiansen, and S. Birkelund. Interleukin-1 is the initiator of Fallopian tube destruction during Chlamydia trachomatis infection. Cell. Microbiol. 2007; 9: 2795—2803.
42. Öhman H., Triitinen A., Halttunen M., et al. IL-10 polymorphism and cell-mediated immune response to Chlamydia trachomatis. Genes and Immunity. 2006; 7: 243—6.
43. Rasouli M., Kiany S. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis. Cytokine. 2007; 38: 49—4.
44. Kinnunen et al., 2002; Mei B., Luo Q., Du K. et al., Association of MICA gene polymorphisms with Chlamydia trachomatis infection and related tubal pathology in infertile woman. Hum Reprod. 2009; 24(12): 3090—5.
45. Worthley D.L., Bardy P.G., Mullighan C.G. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. Intern Med J. 2005; 35 (9): 548—55.
46. Fraser I.P., Koziel H., Ezekowitz R.A. The serum mannose-binding protein and the macrophage mannose receptor are pattern recognition molecules that link innate and adaptive immunity. Semin Immunol. 1998; 10 (5): 363—72.
47. Sziller I., Babula O., Ujházy A., Nagy B., Hupuczki P., Papp Z., Linhares I.M., Ledger W.J., Witkin S.S. Chlamydia trachomatis infection, Fallopian tube damage and a mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism. Hum Reprod. 2007; 22 (7): 1861—5.

АЗИТРАЛ

Азитромицин капсулы 250 и 500 мг
(Макролид-азалид)

- **ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ШИРОКИЙ СПЕКТР ПОКАЗАНИЙ**
 - Урогенитальный хламидиоз
 - Микоплазмоз, уреаплазмоз
 - Гонорея
 - Инфекции кожи и мягких тканей
- **ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ**
- **ВЫСОКИЙ КОМПЛЕАНС**
 - Снижение выработки резистентных штаммов
 - Самый безопасный антибиотик

- ✓ **ВЫСОКИЙ ПРОЦЕНТ ИЗЛЕЧЕНИЯ**
- ✓ **НИЗКИЙ ПРОЦЕНТ РЕЦИДИВОВ**
- ✓ **ВХОДИТ В ЖНВЛС**





Средняя розничная цена
капс. 250 мг № 6, капс. 500 мг № 3,
280-300 руб.



SHREYA
LIFE SCIENCES
www.shreyalife.com

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АЛОПЕЦИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

В.В. ГЛАДЬКО, Г.Н. МИРОНЫЧЕВ, Я.И. АСРИЯН

Efficacy of complex treatment for patients with circumscribed alopecia using the biofeedback method

V.V. GLADKO, G.N. MIRONYCHEV, YA.I. ASRIYAN

Об авторах:

В.В. Гладько — заведующий кафедрой дерматовенерологии ГИУВ МО РФ, профессор

Г.Н. Миронычев — профессор кафедры дерматологии ГИУВ МО РФ

Я.И. Асриян — аспирант кафедры дерматовенерологии ГИУВ МО РФ

Изучена эффективность комплексной терапии больных гнездной алопецией с использованием метода биологической обратной связи. По сравнению с медикаментозной терапией комплексный метод позволяет повысить результаты лечения и увеличить продолжительность ремиссий.

Ключевые слова: гнездная алопеция, БОС-терапия.

The authors assessed the efficacy of complex treatment for patients with circumscribed alopecia using the biological feedback method. As compared to the drug treatment, the complex method makes it possible to improve the treatment results and increase the duration of remissions.

Key words: circumscribed alopecia, biofeedback therapy.

На современном этапе лечение гнездной алопеции предусматривает использование не только лекарственных средств, но и немедикаментозных методов терапии. К ним относят различные методы физиотерапии, такие как СМТ (синусоидальные модулированные токи) [1], дарсонвализация [1], фотохимиотерапия [2], криомассаж [3], электросон, электрофорез, КВЧ-терапия (электромагнитные волны миллиметрового диапазона крайне высокой частоты), лазеротерапия [2, 4], транскраниальная электростимуляция [5]. Лекарственные препараты применяются в виде наружной (местнораздражающие средства, глюкокортикоиды), и системной терапии (микроэлементы, витамины, препараты, улучшающие микроциркуляцию, биогенные стимуляторы, психотропные средства, гормональные препараты, иммуносупрессоры) [6—18].

Однако, несмотря на многочисленность предложенных способов лечения данной нозологии, часто наблюдаются резистентность к проводимой терапии и рецидивы заболевания [19]. Кроме того, большинство методов лечения имеют недостатки. Так, физиотерапевтические методы противопоказаны при многих сопутствующих заболеваниях, нередко вызывают побочные эффекты, требуют проведения

неоднократных повторных курсов лечения [1—5]. Применение фармакологических средств также имеет ряд неудобств. Препараты необходимо применять длительно, некоторые — в виде инъекций, возможны аллергические и другие побочные реакции [6—18]. Медикаментозное лечение является дорогостоящим из-за длительности применения и одновременного приема нескольких лекарственных средств.

Очевидно, что комплексная терапия гнездной алопеции имеет преимущества. Сочетание различных методов повышает эффективность лечения за счет снижения числа рецидивов и осложнений, уменьшения медикаментозной нагрузки на больных.

Предлагаемый нами новый метод лечения гнездной алопеции включает помимо медикаментозных средств терапию с использованием принципа биологической обратной связи (БОС)¹, направленную в первую очередь на коррекцию психоиммунных нарушений. Многочисленными исследованиями доказано положительное влияние этого метода на иммунные механизмы, в результате чего повышается сопротивляемость организма внешним воздействиям, а также уменьшается выраженность аутоиммун-

¹ Биологическая обратная связь (БОС) — метод передачи человеку дополнительной, не предусмотренной природой информации о состоянии его органов и систем в доступной и наглядной форме. На основе этой информации человек способен включать механизмы саморегуляции и целенаправленно использовать функциональные возможности организма.

ных реакций, играющих важную роль в патогенезе гнездной алопеции [21—24].

Материал и методы

Работа выполнена на базе кафедр дерматовенерологии и психиатрии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ. Изучение эффективности терапии с использованием биологической обратной связи (БОС-терапии) проведено у 70 больных гнездной алопецией. Согласно целям и задачам исследования все пациенты после проведения клинического обследования, микроскопического и трихологического обследования были разделены на две группы по 40 и 30 человек соответственно: больные 1-й группы (основная) получали базисное медикаментозное лечение в комплексе с БОС-терапией, 2-й группы (сравнения) — только базисное медикаментозное лечение. При оценке в баллах тяжести клинических проявлений заболевания у больных установлена тяжелая или среднетяжелая степень тяжести патологического процесса. Распределение пациентов по степени тяжести гнездной алопеции представлено в табл. 1.

Базисное лечение включало сосудорасширяющие средства (теоникол), витаминотерапию (ревалит), стимулирующие препараты (калия оротат), а также наружные средства (миноксидил, глюкокортикоидные препараты и др.).

Процесс БОС-терапии включал в себя: 1) полиграфическую регистрацию ряда физиологических функций организма; 2) выделение параметров биоэлектрических или биомеханических процессов, выбранных для управления; 3) систему сигнализации, обозначающую «порицание» или «поощрение» (подкрепление) в зависимости от характера изменения параметров регулируемых функций (фазы, частоты, амплитуды); 4) регистрацию биологических процессов и их системный анализ.

Процедура БОС-терапии была разделена на две части и несколько этапов. Первая часть — вводная (обучающая), включала в себя анализ личностных особенностей пациента, объяснение ему роли психологического фактора в развитии невротической и психосоматической патологии, демонстрацию взаимозависимости мыслей, образов, чувств и физиологических реакций при помощи аппаратно-программного комплекса, возможностей их волевого контроля методом биоуправления.

Вторая часть — основная (терапевтическая). Каждая из процедур содержала один или несколько сценариев, в которых была реализована следующая последовательность этапов БОС-терапии: 1) стартовая заставка (наименование сценария); 2) регистрация исходного фона; 3) этап задающего типа (инструкция); 4) этап управляющего типа (тренинг); 5) регистрация итогового фона после тренинга; 6) финишная заставка.

Начальный этап заключался в инструктировании пациента о поведении на следующем этапе. Длительность второго этапа (регистрации исходного фона) варьировала от 2 до 5 мин. За этот период колебания значений выбранного параметра программно анализировались, и при их стабилизации появлялась возможность перехода к третьему этапу задающего типа длительностью 30 с., содержащему инструкцию для пациента и предоставляющему ему некоторое время для решения возникающих вопросов о проведении тренинга. Основной, четвертый (управляющий), этап длился не менее 3 мин. Допускалось повторение данного этапа несколько раз с промежуточным отдыхом 1—2 мин. В ходе исследования в качестве стимулов использовался, как правило, видеоряд с дополнительными речевыми поощряющими сообщениями и музыкальными аккордами. Инструкции, предлагаемые пациенту, менялись в зависимости от типа процедуры и регистрируемого параметра. Пятый и шестой этапы являлись завершающими и служили для фиксации достижений пациента, а также для его отдыха и ответа на возникшие в ходе процедуры вопросы.

Применялась следующая программа БОС-терапии: 1-я неделя соответствовала преимущественно обучающей части курса. В течение указанного срока основной задачей врача-исследователя было формирование у пациента положительной мотивации к использованию метода и обучение его приемам работы по соответствующей технологии. Вначале больному предлагался температурный протокол, освоение которого наглядно убеждало его в возможности самостоятельной регуляции функций. Скорость и качество выполнения температурного протокола позволяли терапевту оценить восприимчивость пациента к предлагаемому методу лечения. Вторая и последующие недели составляли основную, терапевтическую, часть ме-

Таблица 1

Распределение больных гнездной алопецией по степени тяжести патологического процесса

Тяжесть процесса	Основная группа (n = 40)	Группа сравнения (n = 30)
Тяжелый процесс	11 (53,5 ± 2,51)	8 (55,4 ± 2,6)
Среднетяжелый процесс	29 (36,8 ± 0,92)	22 (38,1 ± 0,98)

Примечание. В скобках указан индекс тяжести клинических проявлений в баллах.

тогда БОС-терапии. Сеансы проводились в специализированном кабинете, оснащенном аппаратом для регистрации биологической обратной связи — электроэнцефалографом-анализатором «Энцефалан 131-03» (производства фирмы «МЕДИКОМ МТД»), креслом для пациента, двумя мониторами с цветными дисплеями и мультимедийной программой. Занятия осуществлялись индивидуально, с частотой 3—4 раза в неделю, продолжительностью 25—45 мин., общим количеством 10—15 сеансов.

Для оценки эффективности используемых методов лечения были использованы следующие критерии:

- процент больных, в эпикризе которых результаты лечения формулируются как «стадия ремиссии» или «клиническое выздоровление»;
- снижение индекса степени тяжести очаговой алопеции;
- продолжительность ремиссий после лечения.

Результаты

Клиническую эффективность базисной медикаментозной и комбинированной терапии с применением БОС-терапии оценивали по данным ближайших и отдаленных результатов лечения в процессе длительного наблюдения за больными в сроки до 12 мес.

Эффективность терапии констатировали при частичном или полном разрешении гнездовой алопеции, уменьшении выпадения волос и их утолщении, значительном улучшении общего самочувствия пациента.

Клинические признаки гнездовой алопеции на фоне БОС-терапии разрешались в более ранние сроки, чем в группе сравнения: уменьшение выпадения волос, утолщение их, улучшение структуры происходило на 15 ± 1 -е сутки (в группе сравнения — на 20 ± 2 -е сутки), к 23—24-му дню выпадение волос практически не определялось (в группе сравнения — на 30—32-е сутки).

В результате комбинированного лечения больных гнездовой алопецией с применением БОС-терапии клиническое выздоровление (прекращение выпадения, утолщение стержня, улучшение структуры и качества волос) наблюдали у 16 (40,0%) больных,

значительное улучшение (прекращение выпадения и истончения волос, улучшение структуры) — у 17 (42,5%), улучшение (прекращение выпадения, наличие умеренного истончения волос) — у 4 (10,0%), отсутствие эффекта от проводимой терапии — у 3 (7,5%).

В группе сравнения клиническое выздоровление достигнуто у 9 (30,0%) больных, значительное улучшение — у 10 (33,3%), улучшение — у 8 (26,7%), отсутствие эффекта — у 3 (10,0%) (рис. 1, табл. 2).

Таким образом, высокий эффект лечения больных гнездовой алопецией продемонстрирован в основной группе у 82,5% больных, в группе сравнения — у 63,3% больных.

Суммарное число оценок «значительное улучшение» и «клиническое выздоровление» у больных гнездовой алопецией (в том числе с тяжелой степенью тяжести патологического процесса), получавших в комплексном лечении БОС-терапию, было статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 6,68$; $p < 0,02$; табл. 3).

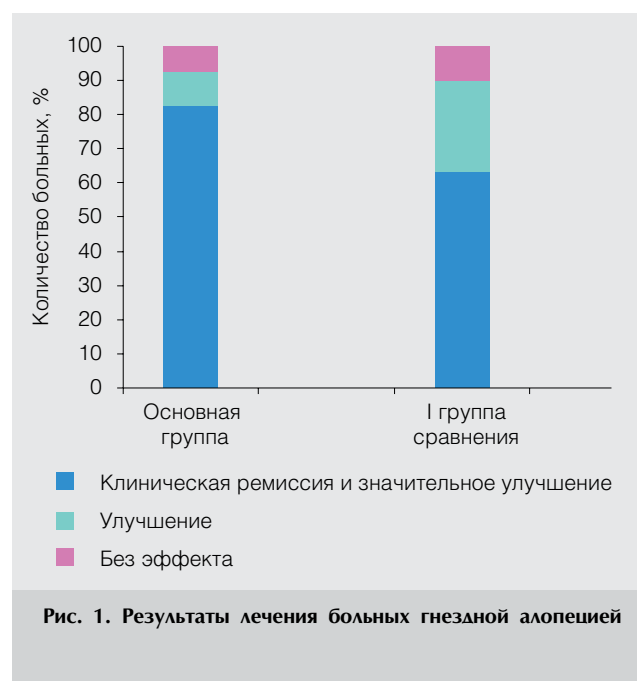


Рис. 1. Результаты лечения больных гнездовой алопецией

Таблица 2

Оценка результатов терапии гнездовой алопеции

Группа больных	Клиническое выздоровление		Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
БОС-терапия + базисная медикаментозная терапия	16	42,85 ± 10,7	17	44,89 ± 10,6	4	8,16 ± 3,91	3	4,08 ± 2,82
Базисная медикаментозная терапия	9	28,57 ± 6,45	10	34,69 ± 6,79	8	26,53 ± 6,3	3	10,2 ± 4,32

Примечание. Относительные величины приведены в формате $M \pm m$.

На рис. 2 представлена динамика индекса степени тяжести гнездовой алопеции в процессе наблюдения больных с тяжелым течением заболевания. После лечения у больных, получавших базисную медикаментозную и БОС-терапию, индекс степени тяжести был достоверно ниже ($6,3 \pm 0,38$ балла), чем в группе сравнения ($22,6 \pm 0,87$ балла). Через 6 мес. после лечения индексы степени тяжести у больных основной группы ($13,8 \pm 0,58$ балла) и группы сравнения ($31,2 \pm 0,92$ балла) также достоверно различались. Однако через 12 мес. средние значения индекса степени тяжести в группах различались незначительно.

Как видно из табл. 4, комплексная терапия с использованием метода БОС не влияла на число реци-

дивов, однако продолжительность ремиссий после лечения была достоверно большей, чем до лечения. В основной группе продолжительность ремиссии увеличилась до $9,4 \pm 1,2$ мес., в группе сравнения — до $8,2 \pm 1,1$ мес. (табл. 5).

Следует также отметить, что у всех пациентов после проведения комплексной терапии последующие рецидивы протекали в более легкой форме.

Заключение

Таким образом, включение в комплексное лечение гнездовой алопеции БОС-терапии позволило в относительно короткие сроки значительно улучшить общее состояние больных и добиться уменьшения клинических признаков заболевания. Эф-

Таблица 3

Эффективность терапии больных гнездовой алопецией при тяжелой и среднетяжелой степени патологического процесса (процент больных, результаты лечения которых оценены как «значительное улучшение» и «клиническое выздоровление»)

Группа больных	Эффективность базисной медикаментозной терапии (\mathcal{E}_1)	Эффективность комплексной базисной медикаментозной и БОС-терапии (\mathcal{E}_2)	Разность ($\mathcal{E}_2 - \mathcal{E}_1$), %	Достоверность разности
Все больные	19 (63,3%)/30	33 (82,5%)/40	19,2	$\chi^2 = 6,68$ $p < 0,02$
Больные с тяжелой степенью патологического процесса	3 (37,5%)/8	9 (81,8%)/11	44,3	$\chi^2 = 6,68$ $p < 0,02$
Больные со среднетяжелой степенью патологического процесса	16 (72,3%)/22	26 (89,7%)/29	17,4	$\chi^2 = 6,68$ $p > 0,02$

Примечание. В числителе указано число больных, хорошо ответивших на терапию, в знаменателе — общее число больных.

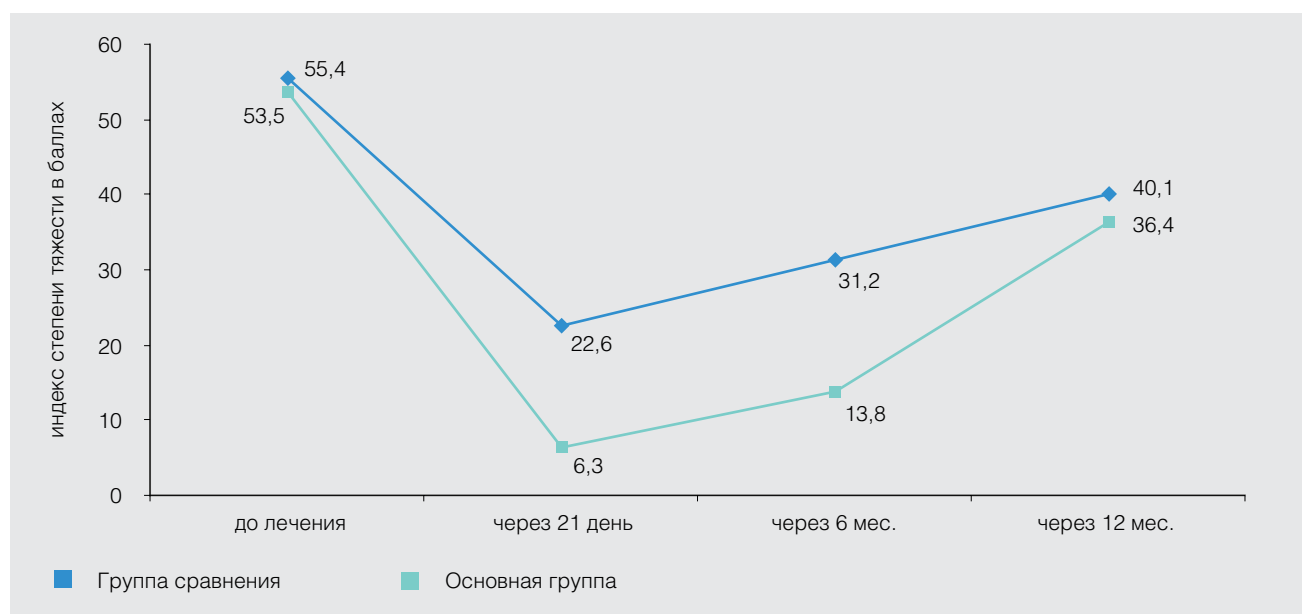


Рис. 2. Результаты лечения больных гнездовой алопецией с тяжелой степенью тяжести патологического процесса

Таблица 4

Количество рецидивов заболевания в течение года после курса лечения

Количество рецидивов заболевания	Основная группа (n = 40)		Группа сравнения (n = 30)		p
	абс.	%	абс.	%	
Не было рецидивов	14	35,0	6	20,0	> 0,05
Один рецидив в течение года	16	40,0	15	50,0	> 0,05
Два рецидива в год и более	10	25,0	9	30,0	> 0,05

Таблица 5

Продолжительность ремиссий в течение года после курса лечения

Группа больных	Срок исследования	Продолжительность ремиссий, мес. (M + m)	Разность (M ₂ - M ₁)	p
Базисная медикаментозная терапия + БОС-терапия	До лечения (M ₁)	6,5 ± 0,81	2,9	< 0,05
	После лечения (M ₂)	9,4 ± 1,2		
Базисная медикаментозная терапия	До лечения (M ₁)	6,4 ± 0,79	1,8	> 0,05
	После лечения (M ₂)	8,2 ± 1,1		

эффективность комплексной терапии с использованием метода БОС была выше, а продолжительность последующих ремиссий больше, чем в группе медикаментозной терапии, что позволяет рекомендовать применение метода БОС-терапии в комплексном лечении больных гнездой алопецией.

Литература

- Родионова Т.Ф., Лабовская Н.П., Нестеров П.Н. Комплексное лечение алопеции. Проблемы оптимизации санаторно-курортной помощи: Материалы научно-практической конференции. 1998, Томск: 156—157.
- Михайлова Н.В., Ракчеев А.П. Комплексный метод лечения очаговой алопеции у детей с применением низкоинтенсивного лазерного излучения и наружных фотосенсибилизаторов. Вестн. дерматол. и венерол. 1994; 4: 50.
- Арутюнов В.Я., Гутман С.Е. Опыт лечения некоторых алопеций жидким азотом и витаминами А и Е. Сов. мед. 1972; 4: 126—130.
- Завьялов А.Н., Мясникова Т.Д. Применение гелий-неонового лазера в терапии больных алопецией. Казанский мед. журн. 1991; 72 (4): 297—298.
- Самсонов В.А., Резайкина А.В., Мягкова М.А., Волнухин В.А., Харитонов Н.И., Грищенко А.П., Царегородцева Е.Е., Коваленко Ю.Ю. Транскраниальная электростимуляция подкорковых структур мозга в комплексном лечении больных очаговой алопецией. Вестн. дерматол. и венерол. 2000; 2: 59.
- Самсонов В.А., Маркушева Л.И., Фомкина И.Г., Волнухин В.А., Царегородцева Е.Е. Терапия больных очаговой алопецией с учетом реологических и коагулологических показателей крови. Вестн. дерматол. и венерол. 2000; 3: 76.
- Цветкова Г.М., Самсонов В.А., Чирченко М.А. Влияние верапамидовой мази на морфологию волосяных фолликулов кожи морских свинок. Вестн. дерматол. и венерол. 1999; 1: 65.
- Суворова К.Н., Гаджигорова А.Г. Гнездовая алопеция. Часть 3. Лечение. Вестн. дерматол. и венерол. 1999; 2: 76.
- Попова А.Е., Анисимова Т.И., Рубина В.В., Кузнецова С.Г., Бендер К.И., Духин К.В. Пиластин — новое средство для лечения облысения. Вестн. дерматол. и венерол. 1994; 6: 35.
- Суворова К. Местное применение дифенципрона для лечения гнездовой алопеции: оценка 48 случаев после 30-месячного наблюдения. Рос. мед. журн. 1998; 6 (1): 56—57.
- Дандашли А.М. Силокаст в терапии гнездного облысения. Вестн. дерматол. и венерол. 1992; 3: 54—56.
- Шахнес И.Е. Применение этимизола и глицирама в комплексном лечении гнездовой плешивости. Вестн. дерматол. и венерол. 1993; 5: 41—43.
- Шахтмейстер И.Я., Рябинина М.Е., Дандашли А.М. Цинктераль в терапии различных форм облысения. Вестн. дерматол. и венерол. 1993; 4: 62—64.
- Саргеева О.Ф., Исупов И.В., Анисимова Г.И. Оценка безвредности мази с пилластом. Вестн. дерматол. и венерол. 1994; 4: 8—10.
- Волков П.В., Калмыкова Т.Н., Алексеев К.В. Средства местного действия для лечения различных форм алопеции. Мед. помощь. 1997; 2: 32—35.
- Фомкина И.Г., Авербах Б.В. Гнездное облысение: особенности клиники и лечения. Рос. мед. журн. 1997; 4: 34—36.
- Гончар Н.В., Соколова М.И., Муравьева Н.Н., Мельникова И.Ю. и др. Эффективность использования сапропеля в лечении детей, страдающих алопецией. Медико-социальные проблемы охраны здоровья на этапе перехода к страховой медицине. СПб., 1992; 123—125.
- Божченко А.А. Рубцовые и нерубцовые алопеции: особенности патогенеза и терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Военно-медицинская академия. СПб.: 1999. 21 с.
- Адакевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. М., 2000.
- Жукова И.К. Рефлексотерапия в дерматологии. М.: 1992; 50—52.
- Tobin D.J. New findings in alopecia areata. JEADV 2002; 17: Suppl 3: 67.
- Тихоненко В.А. (ред). Низова А.В. Метод биологической обратной связи. Нелекарственные методы реабилитации больных с пограничными психическими расстройствами. Сб. науч. трудов ГНЦ ССП им. В.П. Сербского. М.: 2005: 111—128.
- Basavaraj K.N. Efficacy of treatment modalities in alopecia areata. Ann. Dermatol. Venereol. 2002; 129: 15514
- Di Prima T., Claudatus J., D' Ovidio R. The therapy of AA: what, who, when, why and how? JEADV 2003; 17: Suppl 3.55.

ГЕЛЬМИНТОЗЫ И ПРОТОЗООЗЫ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ

Н.А. ГЕРАСИМОВА, М.М. КОХАН, О.А. БЕЛЫХ, Ю.В. КЕНИКСФЕСТ

Intestinal helminth and protozoan infections in patients with chronic dermatoses

N.A. GERASIMOVA, M.M. KOKHAN, O.A. BELYKH, YU.V. KENIKSFEST

Об авторах:

Н.А. Герасимова — научный сотрудник экспериментально-лабораторного отдела УрНИИДВиИ, г. Екатеринбург, к.б.н.

М.М. Кохан — руководитель научного клинического отдела УрНИИДВиИ, г. Екатеринбург, д.м.н., профессор
О.А. Белых — научный сотрудник экспериментально-лабораторного отдела УрНИИДВиИ, г. Екатеринбург, к.б.н.

Ю.В. Кениксфест — старший научный сотрудник научного клинического отдела УрНИИДВиИ, г. Екатеринбург, к.м.н.

По данным статистической отчетности за период 2005—2008 гг. установлено достоверное снижение интенсивных показателей заболеваемости населения Свердловской области лямблиозом, а также тенденция к снижению показателей заболеваемости описторхозом и энтеробиозом. При обследовании 262 пациентов в клинике ФГУ «УрНИИДВиИ» выявлено, что зараженность глистно-протозойными инвазиями больных псориазом составляет 44,1%, аллергодерматозами — 32,3%. Показано, что доминирующими по частоте обнаружения являлись бластоцисты, кишечная амеба, острицы, а при псориазе — также описторхи. Выявлена высокая зараженность острицами юношей-подростков и женщин активного репродуктивного возраста.

Ключевые слова: аллергодерматозы, псориаз, кишечные паразиты, гельминты, простейшие.

According to the statistics reports for 2005-2008, a reliable reduction in the intensive indices of lamblia incidence rate in the Sverdlovsk region as well as tendency towards a reduction in opisthorchosis and enterobiasis incidence rate was revealed. An examination of 262 patients in the clinics of FGU UrNIIDVil revealed that the incidence of helminthic and protozoal invasions in psoriatic patients was 44.1% while the incidence of allergic dermatoses was 32.3%. Blastocysts, intestinal amoebas, seatworms as well as opisthorchid flukes in case of psoriasis dominated in terms of incidence. High prevalence of seatworms in adolescent males and women of childbearing potential was discovered.

Key words: allergodermatoses, psoriasis, intestinal parasites, helminthes, protozoa.

Актуальной проблемой современной медицины является отчетливо выраженная в последние годы тенденция к росту числа больных дерматозами и более тяжелому течению заболеваний у детей и взрослых [1, 2]. Формирование патологических изменений в коже представляет собой сложный процесс, зависящий от функционального состояния многих систем организма, в том числе органов желудочно-кишечного тракта [3, 4]. Показано участие в поддержании хронических заболеваний органов пищеварения глистно-протозойных инвазий, способствующих развитию девиаций в иммунной системе хозяина, в том числе гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типа [5, 6].

Гельминтозы занимают важное место среди опасных заболеваний, что зафиксировано в постановлении Правительства РФ № 715-04 от 01.12.2004 г.

«Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» [7]. Из 30 распространенных в Российской Федерации видов гельминтов только 13 подлежат обязательной регистрации и статистическому учету, в соответствии с которым общее число больных паразитарными болезнями в стране превышает 2 млн и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению [8]. Кроме того, в последние годы в нашей стране регистрируются «новые и возвращающиеся» социально опасные гельминтозы и протозоозы, заражение которыми происходит из-за контаминации их возбудителями среды обитания человека. Данную ситуацию поддерживают изменившиеся социально-экономические условия: усилившаяся миграция населения из южных стран в Россию, активный туризм по всему миру россиянами, развивающиеся международные торговые отношения и т. д. [9, 10]. Ухудшение качества среды обитания, изменение характера питания, доступность для населения химиотерапевтических препара-

ратов с иммунодепрессивным действием привело к распространению вторичных иммунодефицитных состояний и, как следствие, изменению биологических ритмов жизнедеятельности гельминтов и некоторых комменсальных членов протозойной фауны кишечника [11].

Blastocystis hominis (бластицисты) — широко распространенное, условно-патогенное, относящееся к амебам простейшее, со сложным, малоизученным циклом развития. У больных с хроническим бластицистозом *B. hominis* вызывает образование специфических антител, однако изоляты бластицист обладают различной вирулентностью, что позволяет предположить их неодинаковую значимость в течении патологического процесса в кишечнике [12—14].

Enterobius vermicularis (острицы) — эволюционно прогрессивный вид геогельминтов, с укороченным жизненным циклом, который обуславливает успешную циркуляцию гельминта и широкое распространение в популяции людей. Путь заражения пероральный: важнейшую роль в передаче инвазии играют загрязненные яйцами *E. vermicularis* пальцы рук.

Opisthorchis felineus (описторхи) — биогельминт, заражение которым происходит при употреблении в пищу недостаточно обработанной речной рыбы семейства карповых. Несмотря на сложный, со сменной промежуточной и дополнительного хозяев жизненный цикл, описторхоз широко распространен на территории нашей страны, а в некоторых регионах по распространенности вышел на первое место среди биогельминтозов [8, 9].

Существуют исследования, свидетельствующие о патогенетической значимости паразитарных инфекций в отягощении и хронизации течения дерматозов [2, 4, 15]. В современной ситуации паразитологическое обследование больных с хроническими дерматозами приобретает особое значение.

В связи с вышесказанным целью нашего исследования явилось изучение видового состава паразитофауны кишечника у больных различными хроническими дерматозами в условиях современной эпидемиологической ситуации.

Материал и методы

Представлены результаты аналитической обработки данных статистической отчетности ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Свердловской области» за период 2005—2008 гг., данных выявляемости гельминтов и простейших за 2008 г. в паразитологических лабораториях областного и городского центров Госсанэпиднадзора Свердловской области и Екатеринбурга, паразитологических лабораториях ФГУ «УрНИИДВиИ» и детских больниц Екатеринбурга.

При проведении паразитологических исследований использовали следующие методы:

- комплексный метод исследования фекалий из консерванта [16]; специальный метод выяв-

ления *E. vermicularis* (отпечаток с перианальных складок). Комплексный метод позволяет выявлять в единой пробе все стадии развития кишечных паразитов: трофозоиты и цисты простейших, личинки и яйца гельминтов. Комплексным паразитологическим методом, дополненным методом отпечатка с перианальных складок, обследованы 262 пациента клиники ФГУ «УрНИИДВиИ» с хроническими дерматозами в стадии обострения (в том числе 83 пациента с atopическим дерматитом, 59 — с псориазом, 27 — с экземой, 17 — с крапивницей, 25 — с акне), а также 76 здоровых лиц контрольной группы;

- иммунохроматографический метод для выявления копроантигена лямблий с использованием тест-систем RIDA Quick Giardia, R-Biofarm (Германия). Обследованы 58 пациентов с дерматозами и 57 лиц, не страдавших заболеваниями кожи.

Доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали по распределению Пуассона, с использованием критерия χ^2 . Различия между значениями принимали за статистически значимые с вероятностью $< 95\%$, если доверительные интервалы одного выборочного значения полностью не совпадали или совпадали менее чем на половину с доверительными интервалами другого выборочного значения.

Результаты исследования

За период с 2005 по 2008 г., по данным ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Свердловской области», установлено достоверное ($p \leq 0,05$) снижение показателей регистрируемой заболеваемости населения Свердловской области лямблиозом (с 134,4 до 106,0 на 100 000 населения), тенденция к снижению показателей заболеваемости населения описторхозом — на 26,0% (с 48,9 до 36,2 на 100 000 населения), энтеробиозом — на 4,8% (с 162,1 до 154,3 на 100 000 населения) (рис. 1). Установленные факты могут быть связаны как с улучшением условий жизни и повышением санитарно-гигиенической культуры населения, так и со снижением качества паразитологических исследований вследствие недостаточной чувствительности стандартных копроскопических методов диагностики в случаях низкой степени инвазии гельминтами и простейшими, паразитирующими в кишечнике хозяина [16].

По данным паразитологических лабораторий Екатеринбурга, описторхи выявлялись с частотой 0,01—0,9%, лямблии — 0,1—0,6%, острицы — 0,07—3,6% (от общего числа обследованных).

При обследовании комплексным методом пациентов ФГУ «УрНИИДВиИ», страдавших хроническими дерматозами, выявлены 7 видов кишечных паразитов: 4 вида простейших (3 вида амёб, 1 вид жгутиковых) и 3 вида гельминтов (2 вида нематод, 1 вид трематод). Клинически значимыми являются три вида гельминтов: *O. felineus*, *T. trichiurus* (власоглав),

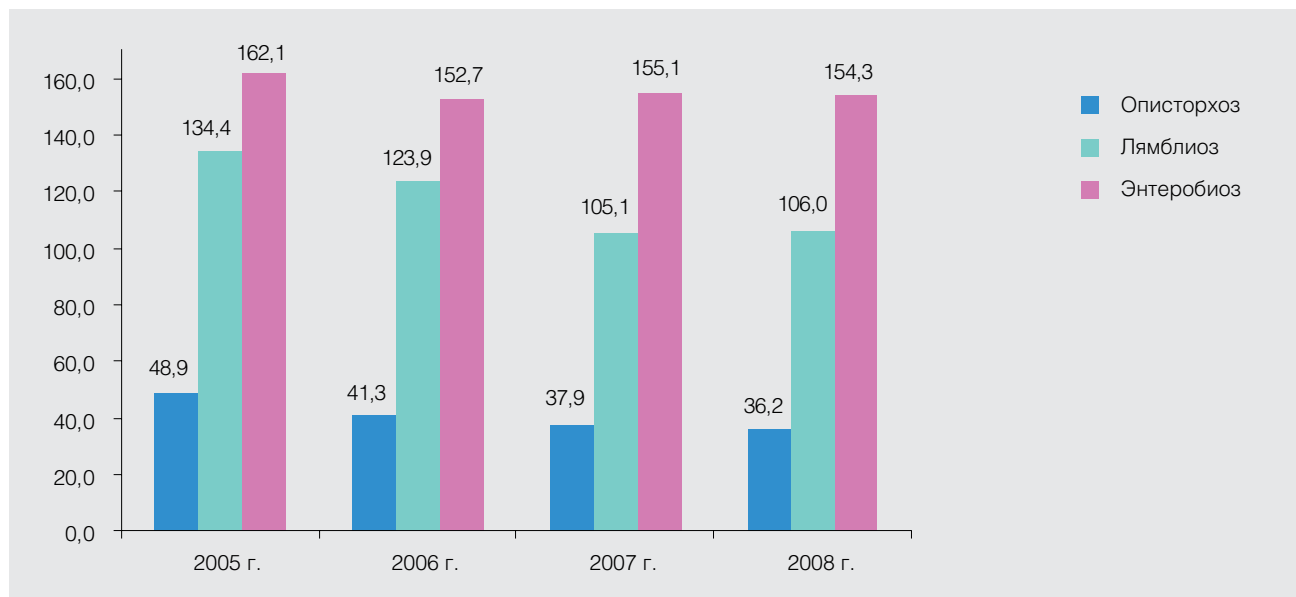


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости населения Свердловской области паразитозами в 2005—2008 гг. (число случаев на 100 000 населения)

E. vermicularis и один вид простейших — *G. lamblia* (лямблии). В общей структуре выявляемости паразитов по частоте доминируют условно-патогенные простейшие: *B. hominis* (26,72%), *Ent. coli*, или кишечная амеба (8,02%) и гельминты: *E. vermicularis* (3,82%) и *O. felineus* (1,91%). В контрольной группе обнаружены 5 видов паразитов, из которых по встречаемости доминировали бластоцисты (11,84%), кишечная амеба (6,58%), острицы (3,95%) (табл. 1).

Из 262 обследованных дерматологических больных глистно-протозойные инвазии выявлены у 92 (35,11% от общего числа обследованных; ДИ 28,31—43,06). Зараженность гельминтами и простейшими больных в 1,5 раза превышала аналогичный показатель у лиц контрольной группы — 23,68% от числа обследованных (ДИ 14,04—37,43). При этом зараженность гельминтами больных

дерматозами была выше в 1,7 раза, а бластоцистами — в 2,3 раза, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$). У больных хроническими дерматозами сочетанные паразитарные инвазии выявлялись с частотой 7,6% (ДИ 4,66—11,76), у лиц контрольной группы — 2,6% (ДИ 0,32—9,51).

Анализ частоты выявления глистно-протозойных инвазий в различных возрастных группах (рис. 2) показал, что общая зараженность кишечными паразитами детей с возрастом увеличивается, причем наиболее значительно с 3 лет, когда расширяется круг общения детей (группа детей 1—3 лет ДИ 0,12—25,33, группа детей 3—7 лет ДИ 15,02—68,54, группа детей 7,1—17 лет ДИ 28,85—60,28). Среди детей моложе 3 лет, больных хроническими дерматозами, паразиты выявлены у 4,6% (ДИ 0,12—25,33), тогда как у детей такого же возраста, не имевших кожных заболеваний,

Таблица 1

Встречаемость доминирующих по частоте видов паразитов у пациентов с дерматозами и в контрольной группе (% от обследованных)

Вид паразитов	Больные хроническими дерматозами (n = 262)			Контрольная группа (n = 76)		
	абс.	%	ДИ	абс.	%	ДИ
<i>B. hominis</i>	70	26,72	20,83—33,76	9	11,84	5,41—22,48
<i>Ent. coli</i>	21	8,02	4,96—12,25	5	6,58	2,14—15,35
<i>G. lamblia</i>	1	0,38	0,01—2,13	1	1,32	0,03—7,33
<i>E. vermicularis</i>	10	3,83	1,83—7,02	3	3,95	0,81—11,54
<i>O. felineus</i>	5	1,91	0,62—4,45	0	—	—

глистно-протозойные инвазии не обнаружены. У детей младшего дошкольного возраста, больных дерматозами, глистно-протозойные инвазии выявлялись в 3,9 раза чаще (34,8%, ДИ 15,02—68,54), чем в контрольной группе (9,0%, ДИ 1,87—26,57) (рис. 3).

Плановому обследованию на энтеробиоз в первую очередь подлежат дети дошкольных учреждений и школьники младших классов, так как они в большей степени подвержены заражению *E. vermicularis* в связи с несформированными гигиеническими навыками и сниженными защитными функциями орга-

низма. Тогда как взрослые и подростки на энтеробиоз в плановом порядке не обследуются. Проведенные нами исследования выявили высокую зараженность острицами подростков-юношей (18,2% от числа обследованных пациентов данной подгруппы) и женщин 18—35 лет (11,4% от числа обследованных). Возможными дополнительными эпидемиологическими факторами заражения энтеробиозом среди учеников может служить коллективное пользование компьютерной техникой в школах, а у женщин — уход за детьми дошкольного возраста [17].

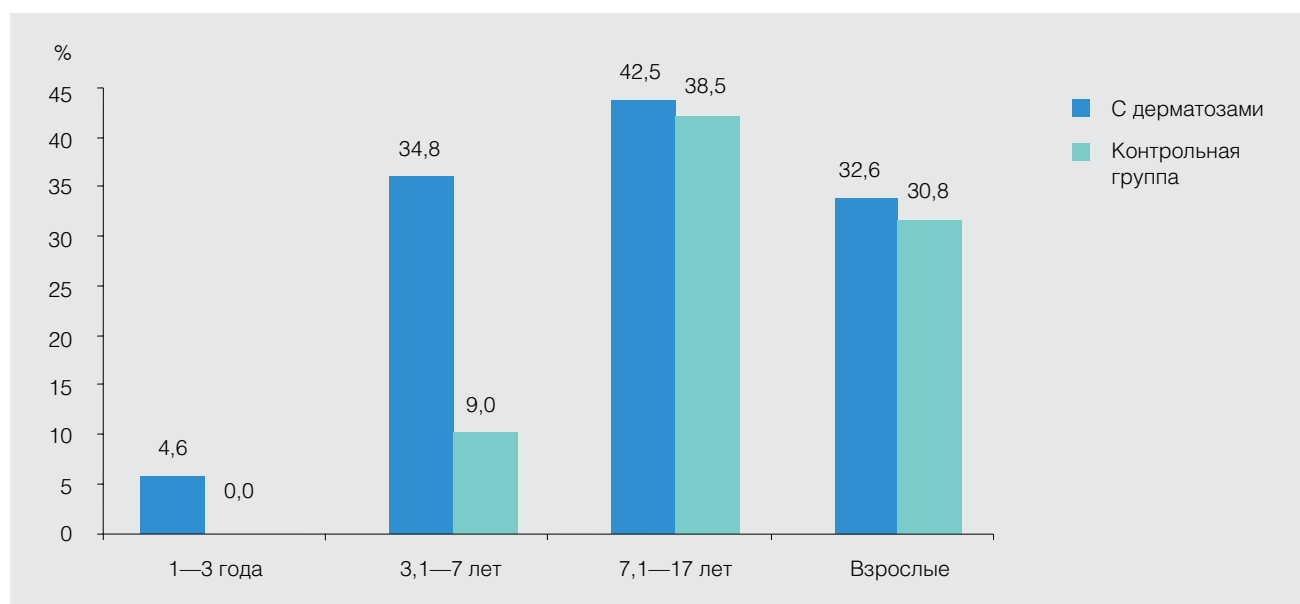


Рис. 2. Зараженность кишечными паразитами в различных возрастных группах больных хроническими дерматозами и в контрольной группе (% от обследованных)

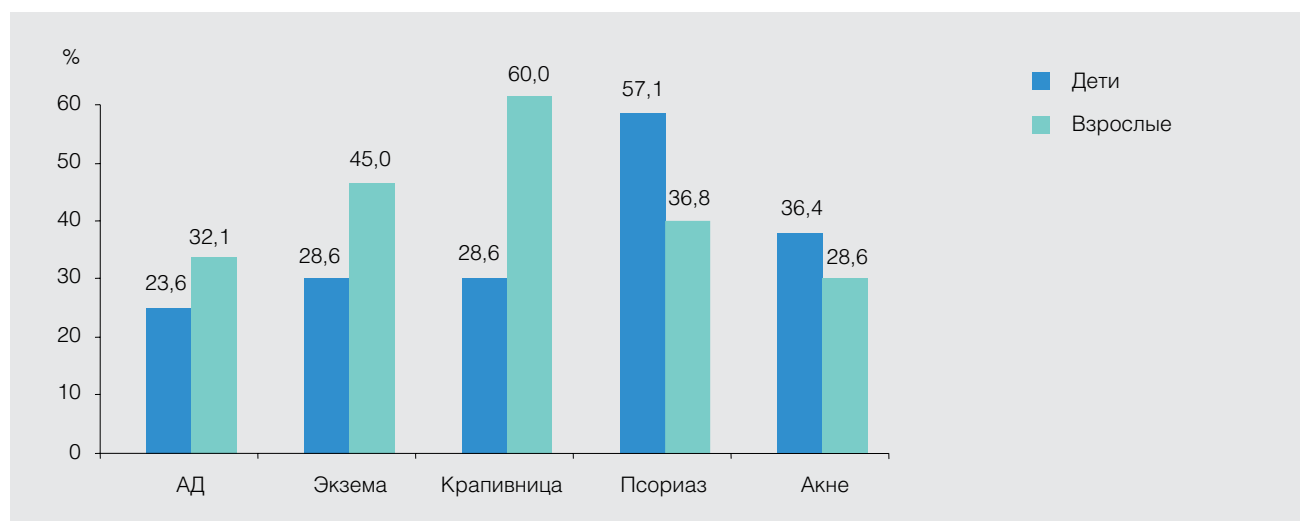


Рис. 3. Зараженность кишечными паразитами детей и взрослых, больных дерматозами различного генеза (% от числа обследованных)

При анализе частоты встречаемости глистно-протозойных инвазий у больных различными дерматозами установлено, что при дерматозах аллергического генеза (атопический дерматит, экзема, крапивница) зараженность кишечными паразитами и количество выявленных видов гельминтов и простейших у взрослых превышало зараженность в детской группе. При дерматозах неаллергического генеза наблюдалась обратная тенденция (см. рис. 3). У взрослых пациентов с аллергодерматозами ($n = 58$) зараженность кишечными паразитами составила 41,3% от числа обследованных (ДИ 26,51—61,57), у детей ($n = 69$) — 24,6% (ДИ 14,35—39,45). Спектр выявленных возбудителей во взрослой группе был шире (6 видов паразитов), чем у детей (3 вида паразитов). Блостоцисты у взрослых пациентов с аллергодерматозами выявлялись с частотой 31,0%, кишечная амеба — с частотой 8,6%, что в 1,6 и 2,9 раза превышало частоту выявления их у детей. В то же время острицы у взрослых больных встречались в 3,4% случаев, т. е. в 1,7 раза реже, чем у детей. В подгруппе взрослых пациентов с аллергодерматозами также выявлены единичные случаи заражения власоглавом, лямблиями, карликовой амёбой (табл. 2). Кроме того, у взрослых больных аллергодерматозами несколько чаще, чем у детей, встречались микстинвазии (6,8 и 5,9% соответственно).

У детей, больных псориазом, зараженность кишечными паразитами составила 57,1% (ДИ 29,53—99,82) от числа обследованных ($n = 21$), что было в 1,5 раза выше, чем у взрослых, — 36,8% (ДИ 20,14—61,81) от числа обследованных ($n = 38$) (см. рис. 3). Блостоцисты встречались у них с частотой 45,5%, кишечная амеба — 4,5%, острицы — 13,6%, описторхи — 4,5%. У взрослых, больных псориазом, описторхи и кишечная амеба выявлялись в 2,4 раза чаще, а блостоцисты — в 1,5 раза реже, чем у детей; острицы в данной подгруппе не обнару-

жены (см. табл. 2). Сочетанные паразитозы у детей с псориазом встречались с частотой 13,6%, в том числе 9,1% — протозойно-гельминтные, 4,5% — протозойно-протозойные инвазии.

При сравнении частоты глистно-протозойных инвазий у детей с дерматозами различного генеза установлено, что зараженность паразитами детей, страдающих псориазом (57,1%, ДИ 29,53—99,82), встречалась в 2,3 раза чаще, чем детей, больных аллергодерматозами (24,6%, ДИ 14,35—39,45) (см. рис. 3).

По данным паразитологических лабораторий Екатеринбург и Свердловской области, а также наших исследований, цисты лямблий копроскопическими методами обнаруживаются крайне редко. При тщательном протозооскопическом исследовании нами выявлен только один случай лямблиоза, а в целом у больных хроническими дерматозами цисты лямблий находили в 3,3 раза реже, чем в группе, не имевшей кожных заболеваний (0,4%, ДИ 0,01—2,13 против 1,3%, ДИ 0,03—7,33).

Поскольку обнаружение цист лямблий зависит от состояния желчевыводящей системы, желудочно-кишечного тракта макроорганизма, биологических ритмов жизнедеятельности простейших, важное значение приобретает возможность обнаружения антигена лямблий копроиммунологическим методом. Копроантиген — продукт жизнедеятельности простейших, который обнаруживается уже в первую неделю заболевания, раньше появления цист в кале. Обнаружение в фекалиях антигена лямблий является прямым методом и непосредственным доказательством имеющейся инфекции *G. lamblia*. Чувствительность метода, заявленная изготовителем, — 100%, специфичность — 95,2%.

В табл. 3 представлены результаты сравнительного исследования двумя методами (паразитологическим и копроиммунологическим) 115 образцов

Таблица 2

Распределение видов простейших и гельминтов в паразитофауне больных дерматозами (поливалентный признак)

Вид паразитов	Больные псориазом ($n = 59$)						Больные аллергодерматозами ($n = 127$)					
	дети ($n = 21$)			взрослые ($n = 38$)			дети ($n = 69$)			взрослые ($n = 58$)		
	абс.	%	ДИ	абс.	%	ДИ	абс.	%	ДИ	абс.	%	ДИ
<i>B. hominis</i>	10	47,62	22,84—87,57	11	28,95	14,45—51,79	13	18,84	10,03—32,22	18	31,03	18,39—49,05
<i>Ent. coli</i>	1	4,76	0,12—26,53	4	10,8	2,87—26,95	2	2,90	0,35—10,47	5	8,62	2,80—20,12
<i>G. lamblia</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1,72	0,04—9,61
<i>End. nana</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1,72	0,04—9,61
<i>E. vermicularis</i>	3	14,29	2,95—41,75	—	—	—	4	5,80	1,58—14,84	2	3,45	0,42—12,46
<i>O. felineus</i>	1	4,76	0,12—26,53	4	10,8	2,87—26,95	—	—	—	—	—	—
<i>T. trichiurus</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	3,45	0,42—12,46

Таблица 3

Результаты исследования образцов кала паразитологическим и копроиммунологическим методами

Метод исследования	Всего исследований	Положительный результат	Отрицательный результат	% выявления паразита
Паразитологический метод	115	4	111	3,5
Копроиммунологический метод с использованием тест-систем RIDA Quick Giardia	115	7	108	6,1

кала, из которых 4 содержали цисты лямблий, в 111 они не были обнаружены.

Копроантиген *G. lamblia* был выявлен во всех образцах, содержащих цисты лямблий, а также в 3 образцах, в которых при микроскопии они не были найдены. При повторном паразитологическом исследовании этих проб в одном случае обнаружены округлые образования, похожие на деформированные цисты, не подлежащие дифференцировке. В 2 образцах с положительной реакцией на копроантиген цисты не были выявлены, возможно, вследствие латентного периода инфекции.

Специфичность копроиммунологического метода, согласно нашим исследованиям, равнялась 97,3%. При использовании тест-систем RIDA Quick Giardia перекрестная реакция с *B. hominis*, *E. coli*, *C. mesnili*, *E. vermicularis*, *O. felineus*, *T. trichiurus*, а также сочетаниями паразитов не обнаружена.

Очевидно, прямой копроиммунологический метод обладает более высокой чувствительностью, чем паразитологическое исследование, обеспечивает раннюю диагностику лямблиоза, снижает долю ложноотрицательных результатов в труднодиагностируемых случаях, когда цисты в кале отсутствуют либо деформированы.

В целях установления роли глистно-протозойных инвазий в патогенезе хронических дерматозов необходимо продолжение комплексных исследований, в том числе изучение характера течения дерматозов при кишечных паразитозах, иммунного статуса и особенностей микробиоценоза кишечника у данной категории больных.

Выводы

1. Наряду со снижением официально регистрируемых показателей заболеваемости населения лямблиозом, описторхозом, энтеробиозом у дерматологических больных установлена высокая частота встречаемости кишечных паразитов (в 35,1% случаев от числа обследованных) и микстинвазий (7,6%), что значительно превышает аналогичные показатели, установленные при обследовании контингента лиц, не имеющих заболеваний кожи.

2. У больных дерматозами доминирующими по частоте обнаружения являются бластоцисты (26,7%), кишечная амеба (8,0%), острицы (3,8%), а при псориазе также описторхи (1,9%).

3. Общая зараженность глистно-протозойными инвазиями у детей увеличивается с возрастом, в особенности после 3 лет. У детей, страдающих хроническими дерматозами, инфицирование кишечными паразитами наблюдается в более раннем возрасте.

4. Выявлена высокая зараженность кишечными паразитами больных псориазом (44,1%) и аллергодерматозами (32,3%). У детей, больных псориазом, зараженность паразитами в 2,3 раза превышала таковую у детей, больных аллергодерматозами.

5. Установлена высокая зараженность *E. vermicularis* юношей-подростков (18,2%) и женщин репродуктивного возраста (11,4%), т. е. тех контингентов, которые не подвергаются плановым паразитологическим обследованиям на энтеробиоз.

6. Цисты лямблий при использовании копроскопических методов исследования обнаруживаются крайне редко. Применение метода детекции антигена лямблий у больных дерматозами в качестве дополнительного метода позволяет повысить выявление инфекции *G. lamblia*.

Литература

1. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Псориазная болезнь. Екатеринбург: Уральский университет, 2002.
2. Торопова Н.П., Сафронова Н.А., Прохорова О.Г. Особенности клинического течения и тактика лечения аллергодерматозов при лямблиозе. Вopr. практич. педиатрии. 2006; 1 (6): 82–85.
3. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Ку克林 И.А. Влияние препарата дезлоратадин на выраженность симптоматики у больных с хроническими дерматозами. Материалы Межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и врачей смежных специальностей «Дерматовенерология — итоги первого этапа реформирования и перспективы развития». Екатеринбург, 2008; 105–106.
4. Торопова Н.П. Практическая дерматология в вопросах и ответах. Материалы Межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов «Первые результаты реформы здравоохранения. Задачи кожно-венерологических учреждений на переходный период». Екатеринбург, 2005; 90–92.
5. Di Prisco M.C., Hagel I., Lynch N.R. et al. Possible relationship between allergic disease and infection by *Giardia lamblia*. *Annals of Allergy* 1993; 70: 210–213.
6. Хардикова С.А. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта у больных псориазом в сочетании с описторхозом до и после противопаразитарного лечения. *Медицинская паразитология*. 2005; 3: 39–41.
7. Постановление правительства от 01.12.2004 г. «Об утверждении перечня социально-значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2005; 2: 3–3.

8. Гузеева Т.М. Состояние заболеваемости паразитарными болезнями в Российской Федерации и задачи в условиях реорганизации службы. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2008; 1: 3—11.
9. Сергиев В.П., Успенский А.В., Романенко Н.А. и др. «Новые и возвращающиеся гельминтозы как потенциальный фактор социально-эпидемических осложнений в России». Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2005; 4: 6—8.
10. Сергиев В.П. Производство продуктов как потенциальная биологическая угроза. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2006; 2: 46—52.
11. Лысенко А.Я., Турьянов М.Х., Лавдовская М.В. и др. ВИЧ-инфекция и СПИД — ассоциируемые заболевания. М.: Рарог, 1996.
12. Horiki N., Cheng X., Tachibana H. et al. Antibodies in individuals chronically infected with *Blastocystis hominis*. International congress of Parasitology X. Sydney: 1997; 107.
13. Yochicawa H., Nagano I., Xu D. et al. DNA polymorphism among *Blastocystis hominis* strains and development of diagnostic PCR-primers to differential subspecies of *Blastocystis hominis*. International congress of Parasitology X. Sydney: 1997; 219.
14. Сафронова Н.А. Паразитофауна кишечника детей с аллергодерматозами (регион Среднего Урала): Дис...канд. биол. наук. М., 2000; 154.
15. Гашимова Х.А., Кочергин Н.Г., Черникова Е.А. Влияние сопутствующих паразитарных заболеваний на клинические особенности атопического дерматита в Дагестане. Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. 2008; 3: 32—34.
16. МУК 4.2.735-99 Паразитологические методы лабораторной диагностики гельминтозов и протозоозов. М.: Минздрав России, 2000.
17. Зарудная О.В., Загребнев А.А., Карпова Л.В. Компьютерная техника как фактор передачи яиц остриц. Мед. паразитол. и паразит. болезни. 2006; 3: 41—42.

ЦИКЛОФЕРОН®

мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ



 **НТФФ
"ПОЛИСАН"**

www.polysan.ru

**ЩИТ
И МЕЧ
ИММУННОЙ
ЗАЩИТЫ**

Показания к применению:

Таблетки
(Reg№ 001049/02):
вирусные инфекции
(грипп, ОРЗ, гепатиты, герпес),
кишечные инфекции,
нейроинфекции

Инъекции
(Reg№ 001049/03):
вирусные инфекции,
заболевания передаваемые
половым путем, кишечные
инфекции, нейроинфекции

Линимент
(Reg№ 001049/01):
уретриты, баланопоститы,
вагиниты, стоматиты,
пародонтиты

- **Первый российский низкомолекулярный индуктор интерферона**
- **Безопасность, надежность и доказанная эффективность**
- **Оригинальный механизм фармакологического действия**
- **Идеальная совместимость**
- **Производится в соответствии с международным стандартом качества GMP**

Форма выпуска: **раствор для инъекций 125 мг/мл в ампулах по 2 мл №5;**
 таблетки по 0,15 г, покрытые кишечнорастворимой оболочкой;
 линимент 5% тубы по 5 мл и 30 мл



КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВУЛЬОВОАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА У ЖЕНЩИН, БОЛЕЮЩИХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

О.В. ЛЫСЕНКО, В.А. ИГЛИКОВ, С.Н. ТЕПЛОВА

Clinical and immunological characteristic of vulvovaginal candidosis in women suffering from pulmonary tuberculosis

O.V. LYSENKO, V.A. IGLIKOV, S.N. TEPLOVA

Об авторах:

О.В. Лысенко — профессор кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия»

В.А. Игликов — главный врач ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер № 3», г. Челябинск

С.Н. Теплова — заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия»

Представлены результаты обследования 346 женщин, получавших более 1 года комбинированную антибиотикотерапию по поводу туберкулеза легких. У 158 (45,7%) из них выявлен вульвовагинальный кандидоз. Превалирующим видом возбудителя являлись *Candida albicans*, выделенные у 103 (77,4%) больных. Описаны жалобы, клинические проявления и изменения иммунологических показателей вагинального секрета у данного контингента пациентов.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, женщины, клиника, мукозальный иммунитет.

The article describes results of a study involving 346 women who received a combination therapy with antibiotics for pulmonary tuberculosis for more than a year. Vulvovaginal candidosis was revealed in 158 (45.7 %) of them. *Candida albicans* were the prevalent pathogen: it was found in 103 (77.4%) patients. The article describes complaints, clinical manifestations and changes in the immunology indices of the vaginal secretion in this group of patients.

Key words: vulvovaginal candidosis, women, clinics, immunology.

Кандидозное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища — вульвовагинальный кандидоз (ВВК) — широко распространенное заболевание женщин репродуктивного возраста. Его удельный вес в структуре инфекционной патологии нижних отделов мочеполовой системы составляет от 24 до 45%. Примерно у 75% женщин в течение жизни наблюдается, по крайней мере, один эпизод вульвовагинального кандидоза, у 40—45% — два и более эпизодов, у 10—20% развивается осложненный процесс, требующий длительного лечения [1—4]. В последние десятилетия кандидозную инфекцию рассматривают как болезнь современной цивилизации, «болезнь от лечения», являющуюся отражением динамического изменения этиологической структуры инфекционной патологии на фоне урбанизации общества, широкого бесконтрольного применения лекарственных средств, экологических стрессов и социальных проблем, оказывающих отрицательное влияние на здоровье человека. Сам факт заболевания, зуд, дискомфорт, боль вызывают у пациен-

ток психологический стресс, чувство неуверенности в себе, существенно снижая качество жизни.

Среди факторов, способствующих развитию ВВК, существенную роль играют гормональный дисбаланс, нарушения обмена веществ, состояния иммунной системы, оргогенитальные контакты, механические и химические травмы и т. д. [5]. Одной из частых причин считается изменение нормального микробиоциноза слизистых оболочек и кожи вследствие нерационального или вынужденного применения антибактериальных препаратов [6]. В случае использования антибиотиков различных классов и по мере увеличения длительности их приема риск развития заболевания возрастает [7]. Особенно тяжелые формы ВВК развиваются у лиц с хроническими инфекционными заболеваниями, например туберкулезом легких, когда прекращение длительной системной антибактериальной терапии невозможно и неблагоприятные факторы (изменения состояния иммунной системы вследствие основного заболевания и длительный прием лекарственных препаратов) суммируются.

Важное место в патогенезе ВВК отводится нарушению иммунологической реактивности. Характерным считается переключение иммунного ответа

с Th1 на Th2 профиль с продукцией гистамина, простагландина E₂, интерлейкинов (IL)-4, 5, 6, 10 и иммуноглобулина G (IgG). В публикациях последних лет наибольшее внимание уделяется мукозальному иммунитету как у мужчин, так и у женщин [8, 9]. С современных позиций местные иммунные реакции хотя и являются неразрывной и соподчиненной частью функционирования единой иммунной системы, тем не менее обладают некоторой автономностью и до последнего времени остаются наименее исследованным звеном противомикробной защиты урогенитального тракта [10]. Среди факторов секреторного иммунитета, имеющих принципиальное значение в обеспечении оптимального уровня антимикробной защиты слизистых оболочек половых органов, особый интерес представляет участие в патологическом процессе IL-8 и фактора некроза опухоли-α (TNF-α), а также терминальных стабильных метаболитов NO, индуцирующих системные и местные воспалительные иммунопатологические реакции. Патогенетическая роль указанных медиаторов при урогенитальном кандидозе изучена не до конца, хотя их обнаружение в вагинальном отделяемом может быть прогностическим признаком течения заболевания.

Отсутствие информации по этим вопросам не позволяет разработать методы эффективной, патогенетически обоснованной терапии ВВК у пациенток, страдающих хроническими инфекционными заболеваниями, качество жизни которых значительно снижено в связи с основным процессом. В этом контексте изучение проблемы урогенитального кандидоза у женщин, длительно получающих антибактериальную терапию по поводу хронических инфекционных заболеваний, является достаточно актуальным [11].

Целью исследования явился анализ клинических и иммунных изменений, развивающихся у больных урогенитальным кандидозом, длительно принимающих антибактериальную терапию по поводу туберкулеза легких, для уточнения особенностей течения и некоторых иммунологических аспектов патогенеза заболевания.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Челябинской государственной медицинской академии. Для решения поставленной цели методом сплошного обследования были осмотрены 346 женщин в возрасте 18—55 лет (средний возраст 35 лет), находившихся на стационарном лечении по поводу различных форм туберкулеза легких. Из них 198 (57,2%) женщин имели инфильтративный туберкулез легких, 103 (29,8%) — очаговый туберкулез легких, 32 (9,2%) — диссеминированный туберкулез легких, 13 (3,7%) — казеозную пневмонию. Количество и дозы принимаемых антибактериальных препаратов у всех больных были одинаковыми и не

зависели от формы туберкулеза легких. На втором этапе работы с учетом критериев включения и исключения были сформированы две группы больных. Основную группу составили 133 пациентки с ВВК и туберкулезом легких, контрольную группу — 87 больных с туберкулезом легких без ВВК. Критериями включения больных в исследование служили: наличие туберкулеза легких; длительность антимикробной терапии более 1 мес.; добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения больных являлись: наличие нелегочных форм туберкулезного процесса или тяжелых форм туберкулеза легких, требующих оперативного вмешательства; длительность антимикробной терапии менее 1 мес.; возраст моложе 18 лет и старше 55 лет; социальная дезадаптация пациента, алкоголизм, наркомания.

Всем женщинам проведено клиническое обследование мочеполовых органов, включавшее трансвагинальную пальпацию уретры, осмотр в зеркалах и бимануальное исследование матки и придатков, уретроскопию, вагиноскопию и ультразвуковое исследование органов малого таза. Для количественного измерения и описания развившихся изменений были использованы «Индекс шкалы симптомов» (ИШС) и «Индекс качества жизни» (КЖ). При разработке «Индекса качества жизни» за основу принимали «Индексы качества жизни больных в дерматовенерологии» [12] и вопросник «Изменение качества жизни в связи с заболеванием», разработанный В.П. Зайцевым и Т.А. Айвазян (2003), модифицированные с учетом пребывания опрашиваемых пациентов в условиях стационара, наличия тяжелого соматического процесса, необходимости коррекции поведения вследствие основного заболевания [13]. Оценивалось 8 параметров с амплитудой от 0 до 3 баллов. Чем выше был суммарный балл, тем ниже КЖ. Максимальное значение (24 балла) соответствовало самому низкому уровню КЖ. По аналогичной схеме оценивали клинические проявления заболевания: ИШС имел 7 составляющих, максимальное значение равнялось 21. Модифицированный опросник индекса КЖ приведен в приложении 1.

Верификация диагноза ВВК (В37.3 и В37.4) базировалась на микроскопическом исследовании препаратов, окрашенных по Граму (преобладание вегетирующих форм грибов), и культуральном исследовании (рост колоний грибов в количестве более 10³ КОЕ/мл) с последующей идентификацией штамма возбудителя.

На третьем этапе работы для определения характера изменений мукозального иммунитета у женщин с туберкулезом легких в случае присоединения ВВК методом случайных чисел были выбраны пациентки, которым было проведено иммунологическое исследование вагинального секрета. Так, из основной группы были отобраны 40 больных, из контрольной группы — 16 женщин. В вагинальном секрете были

изучены содержание лизоцима, лактоферрина, секреторного иммуноглобулина А (sIgA), общего IgG, IgG₁ — IgG₄, СН-50, С1 — С5 компонентов классического пути активации комплемента, TNF-а и IL-8, активность перекисного окисления липидов.

Материалы обрабатывались методом вариационной статистики при помощи компьютерной программы Microsoft Excel (версия 5.0).

Результаты и обсуждение

Диагноз ВВК был установлен у 158 (45,7%) женщин, больных туберкулезом легких и получавших антибактериальную терапию более 1 года. При идентификации возбудителя преобладающим видом оказались *Candida albicans* — у 122 (77,2%) пациенток. Следующими по частоте встречаемости были *C. tropicalis* — у 20 (12,5%) больных, *C. parapsilosis* — у 8 (5,0%), *C. krusei* и *C. pseudotropicalis* — у 5,3%. Частота развития кандидозного процесса не зависела от клинической формы туберкулеза легких, поскольку дозы принимаемых антибактериальных препаратов не различались.

ВВК у женщин, как правило, сопровождается выраженными субъективными ощущениями, среди которых преобладает интенсивный зуд, значительно снижающий качество жизни больных. У пациенток с туберкулезом легких, длительно получавших антибактериальную терапию, отмечались не только зуд и кисловатый запах, но и болезненность (рис. 1). Эти ощущения (зуд, неприятный запах и болезненность) имели место у 48 (36,1%) женщин. Зуд самостоятельно или в комбинации с другими симптомами встречался у 109 (82,0%) больных, наиболее часто он беспокоил женщин в ночное время, а также после горячей ванны. Интенсивность зуда пациентки оценивали в основном на 3 балла, т. е. как очень сильный. У 62 пациенток в связи с интенсивным зудом вульвы наблюдались расстройства сна (более 7 дней). У 4 женщин зуд имел «биопсирующий»

характер, о чем свидетельствовало наличие экскориаций и поверхностных рубцов на слизистой оболочке вульвы. На болезненность в области вульвы и вагины жаловались 35 (26,3%) пациенток. Только 1 больная ВВК жалоб не предъявляла. Свои субъективные ощущения наблюдавшиеся женщины оценили в среднем на 21,3 балла, при максимальном индексе — 24 балла (чем выше индекс, тем более выражены субъективные ощущения).

Субъективные ощущения в зависимости от выраженности были разделены нами на 3 группы: очень значительные (при показателях 17—24 балла), средней интенсивности (при показателях 9—16 баллов) и умеренные (0—8 баллов) (рис. 2). Только 3 (2,3%) женщины считали ощущения умеренными (в среднем 10,5 балла), 22 (16,5%) больные расценили их средними по интенсивности, а большинство — 108 (81,2%) — очень значительными.

При сравнении индекса КЖ у пациенток с туберкулезом легких при наличии ВВК и без него оказалось, что даже в отсутствие ВВК он был значительно снижен (в среднем 18 баллов). В случаях присоединения ВВК индекс КЖ снижался более значительно и составлял в среднем 22 балла (при максимальном значении 24 балла).

В результате клинического осмотра установлено, что из 133 больных основной группы у 59 (44,3%) патологический процесс занимал только область вульвы, у 7 (5,3%) — вагины, у 60 (45,1%) имел место кандидозный вульвовагинит, у 7 (5,3%) процесс охватывал область вульвы, вагины и цервикального канала. Клинические проявления ВВК у больных (согласно классификации А.А. Антоньева и соавт. (1985) [14]) представлены в табл. 1. В соответствии с указанной классификацией острым и подострым катарально-мембранозным вульвитом считали воспаление вульвы, сопровождавшееся интенсивной или умеренной гиперемией с багрово-синюшным оттенком, отеком и сухостью слизистой обо-

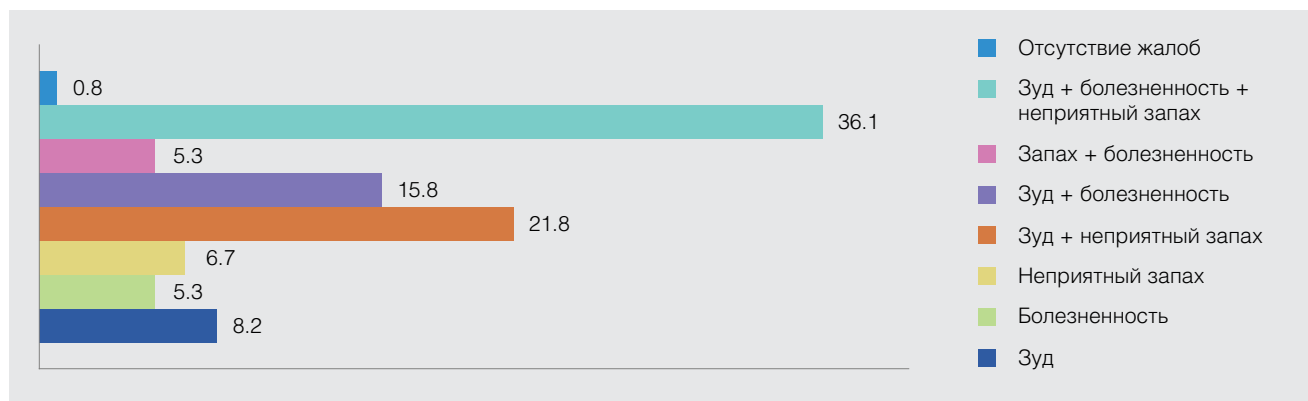


Рис. 1. Частота встречаемости (в %) субъективных ощущений у больных ВВК, длительно получавших антибактериальную терапию

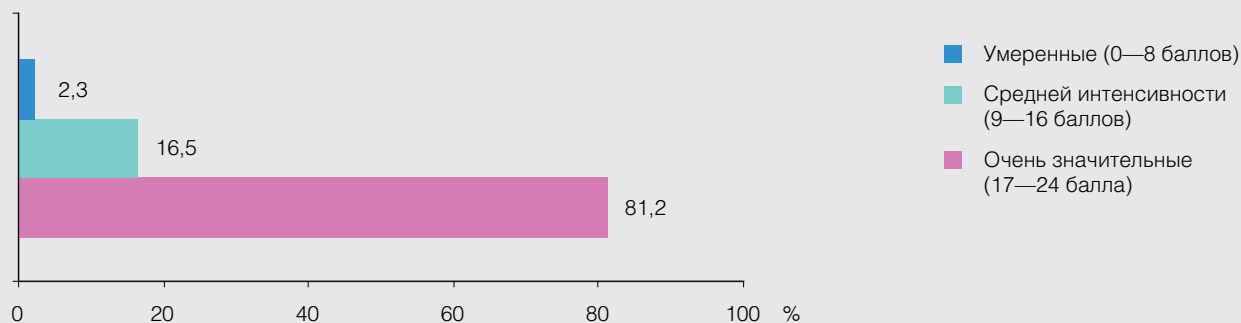


Рис. 2. Частота встречаемости (в %) субъективных ощущений у больных с ВВК в зависимости от их выраженности

Таблица 1

Характер поражения мочеполовых органов у женщин с туберкулезом легких и ВВК

Клинические проявления	Количество больных	
	абс.	%
Вульвит в том числе:	59	44,3
острый катарально-мембранозный	11	8,3
подострый катарально-мембранозный	32	24,0
асимптомный	0	
хронический катаральный	16	12,0
атипичные формы	0	
Вагинит, в том числе:	7	5,3
острый катарально-экссудативный мембранозный	0	
подострый катарально-экссудативный мембранозный	5	3,8
хронический катаральный	2	1,5
Вульвовагинит, в том числе:	60	45,1
острый катарально-экссудативный мембранозный	10	7,5
подострый катарально-экссудативный мембранозный	40	30,1
хронический катаральный	10	7,5
Вульвовагинит в сочетании с цервицитом	7	5,3
Всего	133	100

лочки, наличием белых крошковатых, легко удаляемых творожистых пленок между малыми половыми губами. Хронический катаральный вульвит диагностировали в случаях, когда в области слизистой оболочки наружных половых органов наблюдались застойная гиперемия и инфильтрация, иногда лихенизация и сухость. В зоне смыкания малых половых губ определялись эрозии и/или трещины. Острый и подострый катарально-экссудативный мембра-

нозный кольпит проявлялся диффузной застойной гиперемией, отечностью, сухостью слизистой оболочки и утолщением складок вагины, в глубине которых находили крошковатые творожистые пленки, легко удаляемые тампоном, и ярко-красные эрозии. Хронический катаральный кольпит сопровождался небольшой застойной гиперемией и сухостью слизистой оболочки, которая была покрыта небольшим количеством беловато-прозрачных пленок. Острым,

подострым и хроническим вульвовагинитом считали сочетание поражений вульвы и вагины с характерными для них проявлениями.

Из 133 наблюдавшихся больных, несмотря на наличие выраженных субъективных ощущений, острые формы заболевания были выявлены только у 21 (15,8%) женщины, подострые — у 83 (62,4%), хронические — у 29 (26,3%). Наиболее частым клиническим проявлением оказался подострый катарально-экссудативный мембранозный вульвовагинит, наблюдавшийся у 40 (30,1%) больных. Следующим по частоте стал подострый вульвит — у 32 (20,1%) женщин, реже встречался хронический вагинит — у 2 (1,5%). У обследованного нами контингента не отмечалось острых и атипичных форм вагинита, поражения окружающих кожных покровов.

Кроме описанных клинических проявлений у больных ВВК и туберкулезом легких, длительно получающих антибактериальную терапию, имели место инфильтративные формы поражения слизистой оболочки вульвы и влагалища. Так, у 22 женщин с подострым и 10 с хроническим кандидозным вульвовагинитом кроме описанных изменений отмечались участки инфильтрации слизистой оболочки преддверия влагалища и нижней ¼ части вагины без четких границ, плотноватой консистенции, по цвету не отличавшиеся от окружающей слизистой оболочки, сужавшие вход в вагину. При осмотре с помощью влагалищного зеркала инфильтраты легко травмировались и кровоточили.

Как указывалось в методической части работы, при клиническом осмотре у больных определяли ИШС, максимальное значение которого равнялось 21 баллу. В зависимости от тяжести воспалительного процесса и величины ИШС все формы ВВК были разделены на 4 группы: тяжелая форма с инфильтрацией (17—21 балл), тяжелая форма (11—16 баллов), среднетяжелая форма (6—10 баллов) и легкая форма (0—5 баллов). На рис. 3 видно, что у 32 (24%) пациенток, имевших инфильтративную форму

вульвовагинита, состояние можно было оценить как наиболее тяжелое. У 75 (56,4%) женщин форма поражения была тяжелой (ИШС составил от 11 до 17 баллов). Только у 8 (6,1%) больных имела место легкая форма воспалительного процесса.

Активность воспалительного процесса, выявленная клинически, подтверждалась составом вагинального секрета и количеством лейкоцитов в отделяемом. У 74 (55,6%) женщин количество нейтрофилов в вагинальном секрете превышало 30 в поле зрения, хотя клинически острый процесс имел место только у 15,7% больных. У 56 (42,1%) женщин количество нейтрофилов составило 11—30 в поле зрения, у 3 (2,3%) — 0—10 в поле зрения.

Анализ показателей врожденного мукозального иммунитета в вагинальном секрете женщин с легочным туберкулезом свидетельствовал о снижении флогогенного, антимикробного потенциала (комplement и лактоферрин) на фоне усиления антиколониционного барьера (муцин) слизистых оболочек мочеполювых органов.

Максимальный уровень муцина, обнаруженный у пациенток с ВВК, может отражать усиление функции бокаловидных клеток слизистых оболочек полового тракта при развитии кандидозного поражения в данной локализации. В свою очередь лактоферрин, являясь транспортером железа, обладает выраженным микробоцидным свойством, и его дефицит может в значительной степени снижать противомикробный потенциал секрета [15]. Кроме того, лактоферрин относится к медиаторам острой фазы воспаления, поэтому его дефицит влияет на противовоспалительный потенциал секрета и выраженность воспалительного процесса. Выявленное снижение общей активности комплемента может быть обусловлено усиленным потреблением его отдельных компонентов при образовании иммунных комплексов, разрушением компонентов микобактериями, изменением продукции этих белков макрофагами и другими клетками урогенитальной области.

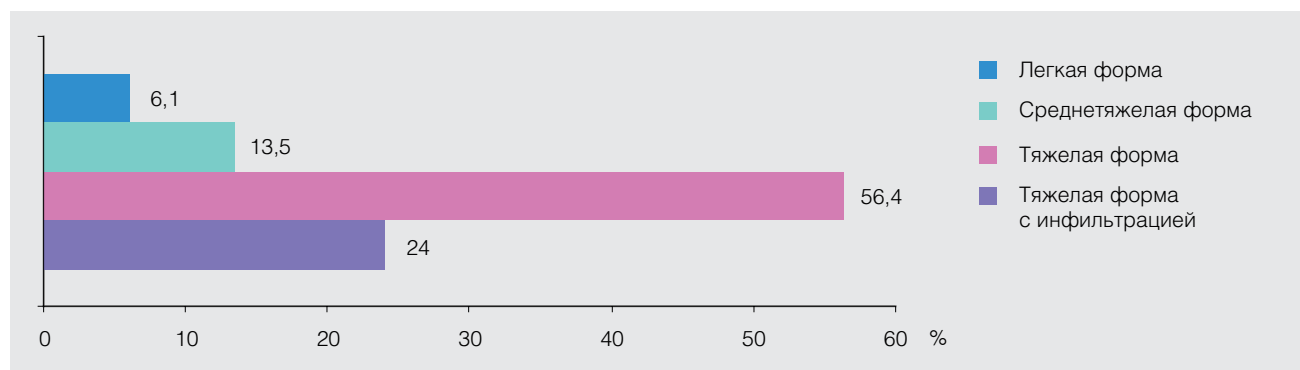


Рис. 3. Распределение (в %) форм ВВК в зависимости от тяжести заболевания

У всех пациенток с туберкулезом легких, как без присоединения ВВК, так и при развитии сопутствующего кандидозного поражения, выявлено достоверное снижение концентрации всех изучаемых классов и субклассов иммуноглобулинов по сравнению с контрольной группой здоровых женщин. Следует подчеркнуть, что уровень sIgA у женщин с ту-

беркулезом и ВВК в 2 раза превышал таковой у больных без наличия кандидозной инфекции. С высокой степенью достоверности при ВВК в сопоставлении с контрольной группой здоровых снизилось содержание всех конечных стабильных метаболитов NO, а также уровень провоспалительных цитокинов IL-8, TNF-α (табл. 2).

Таблица 2

Основные показатели секреторного иммунитета слизистых оболочек мочеполовых органов у женщин с туберкулезом легких и ВВК, Me (QI—QU)

Показатель	1. Пациенты с туберкулезом легких и ВВК (n = 40)	2. Пациенты с туберкулезом легких без ВВК (n = 16)	3. Здоровые (n = 20)	Достоверность (p)*		
				P ₁₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃
Белок, г/л	4,51 (3,300—5,500)	6,710 (4,995—7,590)	1,940 (1,770—2,215)	< 0,001	0,001	< 0,001
Муцин, г/л	3,20 (2,215—3,890)	2,220 (1,460—3,270)	1,290 (98,0—156,0)	< 0,001	0,023	0,001
Лактоферрин, нг на 1 мг белка	282,85 (174,21—445,42)	288,38 (172,03—389,27)	503,52 (371,19—988,14)	0,002	0,624	0,001
СН-50, мг белка · 108 ед. эфф. мол. на 1 мг белка	2,86 (2,00—4,09)	1,27 (0,74—1,95)	4,27 (3,25—5,48)	0,010	< 0,001	< 0,001
C ₁	0,50 (0,34—0,87)	0,32 (0,22—0,80)	1,17 (0,59—1,44)	0,006	0,142	0,003
C ₂	0,50 (0,34—0,87)	0,32 (0,22—0,80)	1,17 (0,59—1,44)	0,006	0,142	0,003
C ₃	0,34 (0,13—0,62)	0,46 (0,30—0,75)	0,60 (0,17—1,01)	0,101	0,128	0,726
C ₄	0,42 (0,22—0,71)	0,40 (0,23—0,63)	1,34 (0,73—1,82)	< 0,001	0,957	< 0,001
C ₅	0,42 (0,25—0,74)	0,47 (0,19—0,77)	0,73 (0,43—1,33)	0,008	0,870	0,039
Имуноглобулины, мг на 1 мг белка						
sIgA	23,77 (16,60—32,96)	14,68 (11,05—26,21)	44,26 (36,44—67,01)	< 0,001	0,026	< 0,001
IgG	0,163 (0,094—0,233)	0,267 (0,128—0,473)	0,409 (0,338—0,597)	< 0,001	0,057	0,05
IgG ₁	0,047 (0,032—0,079)	0,058 (0,041—0,165)	0,134 (0,096—0,181)	< 0,001	0,261	0,060
IgG ₂	0,052 (0,032—0,066)	0,057 (0,023—0,120)	0,165 (0,113—0,204)	< 0,001	0,537	0,001
IgG ₃	0,015 (0,009—0,023)	0,011 (0,005—0,016)	0,025 (0,019—0,045)	0,003	0,101	0,001
IgG ₄	0,003 (0,001—0,008)	0,003 (0,002—0,006)	0,008 (0,007—0,025)	< 0,001	0,814	0,001
NO ₂ , мкмоль на 1 г белка	0,45 (0,23—0,83)	0,22 (0,17—0,49)	0,90 (0,50—1,50)	0,010	0,025	0,001
NO _x , мкмоль на 1 г белка	2,46 1,93-3,52	1,68 (1,23—2,04)	4,28 (3,06—5,75)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
NO ₃ , мкмоль на 1 г белка	1,99 (1,53—3,04)	1,39 (0,88—1,69)	3,29 (2,26—4,47)	0,002	0,006	< 0,001
TNF-α, пг на 1 мг белка	0,73 (0,53—1,14)	0,52 (0,33—0,66)	1,57 (1,19—2,01)	< 0,001	0,007	< 0,001
IL-8, пг на 1 мг белка	1,08 (0,66—1,72)	0,38 (0,26—0,83)	1,98 (1,32—3,62)	0,002	< 0,001	< 0,001

* Тест Манна — Уитни.

На основании приведенных данных можно предполагать, что именно минимальный уровень sIgA, определяющего антимикробные и антиколонизационные свойства мукозального барьера, более низкое, чем у здоровых лиц, содержание IgG и его субклассов, лактоферрина, определяющего антимикробную активность биологических жидкостей, минимальный уровень NO, имеющего важное значение для внутриклеточного киллинга в макрофагах и инициации воспаления, а также минимальный уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8) в вагинальном секрете являются ведущими иммунными механизмами снижения противогрибковой резистентности слизистых оболочек урогенитального тракта женщин в условиях специфического лечения туберкулезного процесса в легких, приводящего, несмотря на высокий уровень муцина, к грибковой колонизации.

Выводы

1. При обследовании 346 пациенток, длительно получавших антибактериальную терапию по поводу туберкулеза легких, диагноз ВВК установлен у 158 (45,7%) женщин.
2. Превалирующим видом возбудителя кандидоза у этих больных являлись *C. albicans*, выделенные у 103 (77,4%) человек. *C. tropicalis* обнаружены у 17 (12,7%) пациенток, *C. parapsilosis* — у 7 (5,3%), *C. krusei* — у 3 (2,3%), *C. pseudotropicalis* — у 3 (2,3%) женщин.
3. Наиболее часто встречались тяжелые (у 56,4% больных) формы заболевания, значительно снижавшие качество жизни больных. У 32 женщин имела место редко встречающаяся кандидозная инфильтрация слизистой оболочки вульвы.
4. Колонизация слизистых оболочек урогенитальной области грибами рода *Candida* и развитие воспаления в ответ на кандидозную инфекцию у женщин, получавших специфическое лечение по поводу туберкулеза легких, сопровождалось повышенным содержанием в вагинальном отделяемом лейкоцитов (до 30 в поле зрения), муцина, уровня

sIgA, провоспалительных лабораторных маркеров: терминальных стабильных метаболитов NO, TNF- α и IL-8, а также увеличением общей активности комплемента.

Литература

1. Герасимова Н.М., Кунгуров Н.В., Вишневецкая И.Ф. и др. Алгоритмы диагностики и лечения вульвовагинального кандидоза. Сборник материалов Межрегиональной научно-практической конференции дерматологов. Екатеринбург, 2005; 122.
2. Касабулатов Н.М. Вагинальный кандидоз. Рус. мед. журн. 2003; 11: 17–22.
3. Золотухин Н.С., Друпп Ю.Г., Смоляк Л.Л. и др. Лечение кандидоза в гинекологической практике. Мед.-соц. пробл. семьи. 1999; 4; 2: 90–95.
4. Rodgers C.A., Beardall A.J. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Inst JSTD AIDS 1999; 56.
5. Лысенко О.В., Шестакова Ю.Л., Сыскова Л.В. Некоторые аспекты патогенеза и лечения урогенитального кандидоза. Ярушина Р.М. (ред.) Актуальные вопросы дерматовенерологии. Материалы регионарной научно-практической конференции. Челябинск, 2005: 61–63.
6. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю., Кисина В.И. Урогенитальный кандидоз. Молочков В.А., Иванов О.Л., Чеботарев В.В. (ред.) Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицина, 2006: 871–889.
7. Pittet D., Monod M., Suter P., et al. Candida colonisation and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994; 220: 751–758.
8. Савичева А.М., Кисина В.И., Соколовский Е.В. и др. Кандидозный вульвовагинит: методические рекомендации для врачей. Санкт-Петербург: Издательство Н-Л: 2009.
9. Redondo-Loper V., Lynch M., Schmitt C., et al. Torulopsis glabrata vaginitis: clinical aspects and susceptibility to antifungal agents. Obstet Gynecol 1990; 6; 651–5.
10. Fidel P.L. Vaginal candidiasis: review and role of local mucosal immunity. AIDS Patient Care and STDs 1998; 12; 359–366.
11. Серова А.Ф., Краснопольский В.И., Туманова В.А. и др. Современный подход к профилактике вагинального кандидоза на фоне антибактериальной терапии. Вестн. дерматол. и венерол. 2005; 4: 47–49.
12. Кубанова А.А., Мартынов А.А. Концепция и определение качества жизни больных в дерматовенерологии. Вестн. дерматол. и венерол. 2004; 4: 16–19.
13. Воронова О.В., Герасимова Н.М. Научные подходы к изучению качества жизни больных урогенитальными инфекциями. Вестн. дерматол. и венерол. 2009; 2: 20–24.
14. Антоньев А.А., Бульвактер А.А., Глазкова Л.К. и др. Кандидоз кожи и слизистых оболочек. М.: Медицина 1985.
15. Tourville D.R., Ogra S.S., Lippes J., et al. The human female reproductive tract: immunohistological localization of IgA, IgG, IgM, secretory piece and lactoferrin. Am J Obstet Gynecol 1970; 108; 7: 1102–1108.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ СОЧЕТАННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ МАЗИ «КАРТАЛИН» И КВЧ-ТЕРАПИИ

В.С. ДМИТРУК

Combination treatment of psoriasis patients with kartalin ointment and ehf therapy

V.S. DMITRUK

Об авторе:

В.С. Дмитрук — доцент кафедры дерматовенерологии, ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Томск

У 153 больных псориазом легкой и средней степени тяжести оценена клиническая эффективность комплексного метода лечения больных псориазом с применением мази «Карталин» и КВЧ-терапии.

Все больные были разделены на три группы. Первую группу составили 30 человек, получавших общепринятое лечение (витамины, десенсебилизирующие препараты, дезинтоксикационные средства, индифферентные мази); вторую — 50 пациентов, получавших общепринятое лечение в комплексе с КВЧ-терапией. Третья группа включала 73 больных, которым КВЧ-терапию сочетали с применением мази «Карталин» и общепринятым лечением.

Установлено, что КВЧ-излучение (диапазона 4,7—5,1 мм) в сочетании с применением мази «Карталин» оказывало наиболее выраженное влияние на клинико-морфологические параметры у больных псориазом в прогрессирующую стадию, сопровождавшееся уменьшением индекса PASI на 67,2%.

Ключевые слова: мазь «Карталин», КВЧ-терапия, псориаз.

The author assessed clinical efficacy of a combination treatment of psoriasis patients with EHF therapy and Kartalin ointment. Clinical efficacy of combination treatment of psoriasis patients using the Kartalin ointment and EHF therapy was assessed in 153 patients suffering from mild to moderate psoriasis.

All of the subjects were divided into three groups. The first group comprised 30 people receiving conventional treatment (vitamins, hyposensitization drugs and indifferent ointments) and the second group comprised 50 patients receiving conventional treatment in a combination with EHF therapy. The third group comprised 73 patients receiving EHF therapy in a combination with Kartalin ointment and conventional treatment.

It was established that extremely high frequency (EHF) radiation (4.7-5.1 mm) in a combination with Kartalin ointment had the most evident effect on the clinical and morphological indices in psoriatic patients at the progression stage of the disease accompanied by the decrease in PASI by 67.2%.

Key words: Kartalin ointment, EHF therapy, psoriasis.

Псориаз — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи. Согласно статистическим данным этой патологией страдают 125 млн человек на земном шаре. В регионах с холодным и влажным климатом процент лиц, болеющих псориазом, особенно его тяжелыми формами, более высокий, чем в других регионах. Распространенность псориаза среди населения Западной Сибири составляет 8%; это один из наиболее высоких показателей в Российской Федерации [1].

В настоящее время псориаз рассматривается как мультифакторное заболевание, представляющее собой результат аддитивного взаимодействия нескольких генов и факторов окружающей среды. Немаловажную роль в патогенезе псориаза отводят изменениям иммунной и эндокринной систем, а также нарушениям различных видов обменных процессов в организме [2, 3].

Важным аспектом в терапии данного дерматоза, особенно вне фазы обострения, является использование различных физиотерапевтических и природных факторов лечения. Многочисленными клинико-экспериментальными исследованиями установлено, что разнообразные физические факторы оказывают седативное действие на центральную нервную систему, благоприятно влияют на иммунную систему организма, стимулируют глюкокортикоидную функцию надпочечников, дают гипосенсибилизирующий эффект. В то же время в отличие от медикаментозных средств они являются естественными, физиологическими средствами воздействия на организм больного и при правильно подобранных дозировках не дают отрицательных побочных эффектов.

В последнее время широкое применение в терапии различных заболеваний получило использование электромагнитных волн миллиметрового диапазона (КВЧ-терапия). Данный физический фактор с успехом применяется в кардиологии, онкологии, гастроэнтерологии, гинекологии, педиатрии. В дер-

матологической практике миллиметровые волны используются при лечении аллергодерматозов, болезней соединительной ткани, псориаза, пиодермий [4—6].

У больных псориазом в результате развития процессов гипер- и паракератоза снижаются барьерные функции эпидермиса, так как уменьшается количество влаги в коже и ухудшается плотность рогового слоя из-за снижения количества цементирующей липидной субстанции (холестерин, жирные кислоты, триглицериды). В силу данных обстоятельств в терапии псориаза активно применяются средства, увлажняющие и смягчающие кожу [7].

Рациональным решением в выборе средств, восстанавливающих барьерные функции эпидермиса, является применение отечественного косметического средства «Карталин». Выпускается «Карталин» в виде мази, в состав которой входят следующие компоненты: солидол, салициловая кислота, лизоцим, череда трехраздельная, ромашка, витамины А и D, лавандовое масло. Данное средство относится к группе мазей, содержащих солидол (мазь Рыбакова и др.), которые не одно десятилетие используются в терапии хронических дерматозов [8].

Исходя из вышеизложенного, целью работы явилась разработка и оценка клинической эффективности комплексного метода лечения больных псориазом с применением мази «Карталин» и КВЧ-терапии.

Материал и методы

В клинике кожных болезней ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава» обследованы 153 больных псориазом. Всем больным на основании клинкоморфологической картины рассчитывались исходные значения индекса PASI. В исследуемые группы включали пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания (индекс PASI до 50 баллов). После 3 нед. лечения повторно подсчитывали индекс PASI, и на основании полученных данных оценивалась эффективность проводимой терапии.

Все больные псориазом были разделены на три группы: 1-ю группу составили 30 человек, получавших общепринятое лечение (витамины, гипосенсибилизирующие препараты, дезинтоксикационные средства, индифферентные мази); 2-ю группу — 50 пациентов, которым наряду с общепринятым лечением назначали КВЧ-терапию; 3-ю группу — 73 больных, получавших КВЧ-терапию в комплексе с мазью «Карталин» и общепринятым лечением.

Лечение во всех группах проводили наряду с общепринятой терапией (согласно «Стандартам медицинской помощи больным псориазом»), включавшей витамины, гипосенсибилизирующие препараты, дезинтоксикационные средства, а в 1-й и 2-й группах — наружную терапию в виде индифферент-

ных мазей. Продолжительность лечения составляла 21 день.

У пациентов 2-й и 3-й групп в первые 10 дней общепринятое лечение сочеталось с КВЧ-терапией на аппарате «Стелла-2». В начале физиотерапевтической лечебной процедуры пациенту проводился подбор индивидуальной частоты согласно методике, разработанной в Томском НИИ курортологии и физиотерапии. При этом исследовались электрофизиологические параметры контрольных точек меридианов аллергии и кожи по методу электропунктурной диагностики Р. Фолля. КВЧ-терапию с подобранной частотой проводили на биологические активные точки меридиана толстой кишки, желудка, дополнительно воздействовали на специфические точки кожи. Экспозиция составляла 10 мин. на каждую точку. Курс лечения включал 10 ежедневных сеансов.

В 3-й группе наружную терапию проводили мазью «Карталин», которую наносили на патологически измененные участки кожи один раз в сутки в течение 21 дня.

Исследуемые группы были репрезентативны по возрасту, полу, длительности течения псориаза. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Biostatistica 4,03 (1998) с использованием критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При проведении клинических исследований были определены исходные показатели индекса PASI: в 1-й группе он равнялся 32,6 балла, во 2-й группе — 30,4 балла, в 3-й группе — 31,1 балла. После 3 нед. лечения индекс PASI в 1-й группе составил 18,6 балла, во 2-й группе — 13,1 балла, в 3-й группе — 10,2 балла.

В процессе лечения псориаза во всех исследуемых группах наблюдалось уменьшение клинических проявлений псориаза. По истечении 3 нед. у всех пациентов зарегистрировано снижение индекса PASI. В 1-й группе (общепринятая терапия) он уменьшился на 42,9%, во 2-й группе (общепринятая терапия + КВЧ) — на 56,9%, в 3-й группе (общепринятая терапия + КВЧ + мазь «Карталин») — на 67,2%. Таким образом, во 2-й и 3-й группах после терапии индекс PASI уменьшался более чем на 50%.

Выводы

1. КВЧ-терапия может эффективно использоваться в лечении псориаза, хорошо сочетается с другими методами терапии и не оказывает побочного действия на организм больного.

2. Наиболее эффективным в терапии больных псориазом оказалось комплексное применение общепринятого лечения в сочетании с КВЧ-терапией и мазью «Карталин» (индекс PASI после лечения уменьшился на 67,2%).

Литература

1. Кубанова А.А., Тихонова Л.И. Дерматология в России. Реальность и перспективы. Вестн. дерматол. и венерол. 2004; 2: 4—11.
2. Новиков А.И., Охлопков В.А., Городилов Р.В., Коновалов А.В. Комбинированная терапия больных псориазом. Качество жизни. 2005; 4: 83—84.
3. Drew G.S. Psoriasis. Prim. Care. 2000; 23: 385—406.
4. Голосова О.Е., Левицкий Е.Ф., Гриднева Т.Д. и др. Возможности метода электропунктурной диагностики Р. Фолля в физиотерапии. Проблемы оптимизации санаторно-курортной помощи. 1998; 32—33.
5. Зайцева С.Ю., Донецкая С.В. Опыт применения КВЧ-терапии в дерматологии и косметологии. Сб. докладов 11-го Российского симпозиума с международным участием «Миллиметровые волны в медицине и биологии». 1997; 50—51.
6. Левицкий Е.Ф., Лаптев Б.И., Сидоренко Г.Н. Электромагнитные поля в курортологии и физиотерапии. Томск: Издательство ТГУ, 2000.
7. Терешин К.Я., Толконникова А.Л., Чибисов Ю.В. К проблеме наружной терапии ограниченных форм псориаза. Сиб. журн. дерматол. и венерол. 2008; 8: 68.
8. Некипелова А.В., Ислямова В.М. Наружная терапия: альтернативный способ лечения. Тезисы научных работ, 2-й Всероссийский конгресс дерматовенерологов, Санкт-Петербург. 2007; 33.

ЗАЩИТНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОЖИ

КАРТАЛИН®

«Карталин» разрешен к медицинскому применению как защитно-профилактическое средство для кожи. Он обладает противовоспалительным, кератопластическим, антисептическим действием. «Карталин» производится ООО «Астрофарма».

Показания к применению:

- псориаз
- нейродермит
- хроническая экзема
- кератодермии
- атопический дерматит



Эффективность «Карталина» обеспечивается комплексом натуральных биологически активных веществ, входящих в его состав.

«Карталин» не содержит гормональных компонентов.

Применяется для лечения хронических дерматозов. Препарат абсолютно не токсичен, хорошо сочетается с другими средствами и методами лечения. Может применяться у взрослых и детей. В среднем лечение длится от 1,5 до 3-х месяцев, в зависимости от давности и распространенности заболевания. Использование средства «Карталин» позволяет производить лечение в амбулаторных условиях, что значительно снижает стоимость курсового лечения и повышает качество жизни.

Средство «Карталин» прошло клинические испытания на базе клиники кожных болезней Сибирского государственного медицинского университета, а также во многих дермато-венерологических диспансерах России и специализированных учреждениях ближнего и дальнего зарубежья.

По завершении клинических испытаний защитно-профилактическое средство «Карталин» получило положительную оценку, как исследователей, так и пациентов, что позволяет рекомендовать средство «Карталин» к использованию в дерматологической практике.

За справками и приобретением препарата обращаться в ООО «Астрофарма»

Адрес: 634055, г. Томск, а/я 3930

Телефон: (3822) 50-68-19, 50-68-59

astrofarma@yandex.ru

и на сайт www.kartalin.ru

СЛУЧАЙ ПОРОКЕРАТОЗА МИБЕЛЛИ С УНИЛАТЕРАЛЬНЫМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ ОЧАГОВ ПОРАЖЕНИЯ

Д.В. ПРОШУТИНСКАЯ, Л.В. ТЕКУЧЕВА, О.Р. КАТУНИНА, И.А. ТРОФИМЧУК, Ф.Г. БАЛАБЕКОВА

A case study of Mibelli's disease with unilateral lesion foci

D.V. PROSHUTINSKAYA, L.V. TEKUCHEVA, O.R. KATUNINA, I.A. TROFIMCHUK, F.G. BALABEKOVA

Об авторах:

Д.В. Прошутинская — старший научный сотрудник отделения детской дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

Л.В. Текучева — старший научный сотрудник отделения детской дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

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

И.А. Трофимчук — младший научный сотрудник отделения детской дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Ф.Г. Балабекова — младший научный сотрудник отделения детской дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Приведено описание случая классической формы редкого наследственного дерматоза — порокератоза Мибелли — у ребенка 3 лет, характеризовавшегося унилатеральным расположением очагов. При гистологическом исследовании обнаружены типичные для порокератоза Мибелли скопления паракератотических клеток в эпидермисе.

Ключевые слова: порокератоз Мибелли, наследственные дерматозы, дети.

A case study of the classical form of a rare form of inherited dermatosis, Mibelli's disease, featuring unilateral position of the foci in a child aged 3. A histological examination revealed aggregations of parakeratotic cells in epidermis being characteristic of Mibelli's disease.

Key words: Mibelli's disease, inherited dermatoses, children.

Порокератоз Мибелли — редкий наследственный дерматоз, наследуемый по аутосомно-доминантному типу или возникающий спорадически, характеризующийся нарушением дифференцировки клеток эпидермиса в виде паракератоза [1]. Заболевание впервые описано в 1889 г. итальянским дерматологом V. Mibelli [2]. Ранее считалось, что скопление кератотических масс при данной патологии выявляется исключительно в устьях потовых желез. В настоящее время полагают, что нарушение кератинизации может происходить не только в выводных протоках эккринных желез, но и в устьях волосяных фолликулов и межфолликулярных зонах эпидермиса [3, 4]. Поэтому ряд авторов предлагают называть это заболевание паракератозом.

Порокератоз Мибелли может возникнуть в любом возрасте, но чаще проявляется в детские годы. Лица мужского пола страдают чаще, чем лица женского пола (соотношение 2—3:1) [2]. Заболевание характеризуется хроническим прогрессирующим течением. Предрасполагающими факторами являются иммуносупрессивные состояния, в том числе трансплантация органов, лимфопролиферативные

заболевания, синдром приобретенного иммунодефицита, иммуносупрессивная терапия [5]. Возможен спонтанный регресс высыпаний с сохранением остаточных явлений в виде нежных атрофических рубчиков. У взрослых пациентов в 7—10% случаев возможно озлокачествление очагов поражения [4].

Выделяют несколько клинических вариантов порокератоза [1, 2, 5—7].

Классический порокератоз Мибелли может возникнуть в любом возрасте, чаще в детском. Наиболее частыми местами локализации высыпаний являются лицо, разгибательные поверхности верхних и нижних конечностей. Нередко унилатеральное расположение очагов. Первоначально на коже появляются многочисленные миллиарные сероватые папулы с роговым шипиком в центре. Постепенно папулы увеличиваются в размерах за счет периферического роста и образуют типичные бляшки серовато-коричневого цвета с округлыми, кольцевидными, серповидными или гирляндообразными очертаниями. Центральная часть бляшки слегка западает, отмечается ее слабая атрофия. По периферии имеется роговой валик буроватого цвета, выступающий над поверхностью кожи в виде гребешка. Размеры очагов варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Субъективные ощущения, как правило, отсутствуют.

Поверхностный диссеминированный актинический порокератоз Респиги характеризуется множественными очагами поражения, развивающимися чаще в возрасте старше 30 лет. В детском возрасте не наблюдается. Предполагается провоцирующая роль УФ-облучения в развитии заболевания.

Линейный порокератоз характеризуется линейным расположением типичных папул или бляшек. Заболевание обычно развивается с рождения или в раннем детском возрасте. Высыпания могут быть ограниченными или распространенными с локализацией вдоль линий Блашко. Клинически эта форма напоминает линейный веррукозный эпидермальный невус, что предполагает невоидное происхождение дерматоза.

Точечный порокератоз наблюдается редко, отличается мелкими диффузными красноватыми папулами, напоминающими комедоны. Преимущественная локализация — кожа пальцев, ладоней и подошв. Заболевание может иметь врожденный характер.

Порокератоз ладонно-подошвенный наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание начинается, как правило, в возрасте 20—30 лет. Характеризуется коричнево-желтыми папулами с кратерообразным углублением в центре, окруженным роговым валиком. Высыпания локализуются вначале на коже внутренней поверхности предплечий, ладоней и подошв, распространяясь впоследствии на тыльную поверхность кистей и стоп, а также на туловище.

Диагноз заболевания устанавливается на основании клинической картины и данных результатов гистологического исследования. У детей наблюдаются только классическая и линейная формы порокератоза. При всех вариантах порокератоза гистологическая картина сходна и весьма типична. Патогномичным является обнаружение гиперкератоза по типу роговидной пластинки, представляющей собой столбик из паракератотических клеток. Зернистый слой под столбиком паракератотических клеток отсутствует, шиповатый слой атрофирован. Роговая пластинка обычно расположена в устье выводного протока потовой железы или волосяного фолликула [6].

Нами в отделении детской дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» наблюдалась девочка, 2006 г. рождения, родители которой обратились с жалобами на наличие у нее высыпаний на коже правых верхней и нижней конечностей.

Родители больной около полугода назад заметили появление высыпаний на коже правой верхней и нижней конечностей. В декабре 2009 г. ребенок консультирован в Научном центре здоровья детей РАМН, где были поставлены предварительные диагнозы: склеродермия? склероатрофический лихен? атопический дерматит? С целью уточнения диагноза родители обратились в Государственный научный центр дерматовенерологии.

При сборе анамнеза выяснено, что ребенок от первой беременности, первых родов. Беремен-

ность протекала с токсикозом в I триместре. Масса тела при рождении 3500 г, длина тела 51 см. До года девочка находилась на естественном вскармливании. Привита по возрасту.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, отит. Наблюдается у нефролога по поводу хронического пиелонефрита.

Наследственный анамнез: у матери отмечалась непереносимость пенициллинов, бабушка по материнской линии страдает псориазом.

Аллергологический анамнез: у девочки имеется аллергия на цефазолин, поливалентная пищевая сенсibilизация (пищевые красители, консерванты).

При осмотре: кожный патологический процесс имеет распространенный характер с поражением разгибательной поверхности правой верхней конечности и внутренней поверхности правой нижней конечности. Представлен отдельными бляшками серовато-коричневого цвета, размером 7—10 мм, округлых очертаний, не склонными к слиянию, с нерезкими границами. Центральная часть бляшек с признаками атрофии, гладкая, блестящая, с легким западением и депигментацией. По периферии располагается узкий, приподнятый над поверхностью неизменной кожи гиперкератотический ободок (рис. 1). Придатки кожи и видимые слизистые интактны. Субъективных ощущений нет.

Предварительный диагноз: порокератоз Мибелли. С целью уточнения диагноза произведена диагностическая биопсия очага высыпаний на коже внутренней поверхности правого бедра.

Результаты гистологического исследования. Эпидермис обычной толщины, слои дифференцированы. Очаговая вакуолярная дистрофия базальных кератиноцитов. В углублениях эпидермиса обнаруживаются роговидные пластинки в виде паракератотических столбиков, под которыми зернистый слой истончен или отсутствует. Вокруг сосудов сосочковой дермы слабая инфильтрация из гистиоцитов и лимфоцитов. Коллагеновые волокна обычной толщины. При дополнительной окраске по Вейгерту эластичные волокна — без признаков патологических изменений (рис. 2).

Заключение: выявленные изменения могут наблюдаться при порокератозе Мибелли.

В детском возрасте встречаются классический порокератоз Мибелли и линейный порокератоз. Унилатеральное расположение очагов, наблюдавшееся в приведенном случае, может свидетельствовать в пользу последней формы. В то же время высыпания при линейном порокератозе часто бывают клинически сходны с линейным веррукозным эпидермальным невусом. Но поскольку у наблюдавшейся нами больной имелись множественные очаги высыпаний без выраженной линейности, а клинические и гистологические признаки значительного гиперкератоза отсутствовали, данной пациентке был поставлен диагноз классического порокератоза Мибелли.



а



б

Рис. 1. Классическая форма порокератоза Мибелли, унilaterальное расположение очагов на нижней конечности (а). Очаг порокератоза на внутренней поверхности правого бедра (б)

В настоящее время для лечения порокератоза Мибелли применяют системные ретиноиды, наружную медикаментозную терапию, включающую крем с 5-флуоурацилом, имиквимод, топические кортикостероидные средства, салициловую кислоту, внутривенное введение кортикостероидных препаратов, а также деструктивные методы — криотерапию, эксцизию, дермабразию [5, 7—9]. В то же время существующие методы терапии обладают невысокой эффективностью, часто сопровождаются развитием нежелательных явлений. Учитывая детский возраст пациентки, а также вероятность самопроизвольного регресса высыпаний, нами было рекомендовано наблюдение больной районным дерматологом, прием внутрь 3,44% раствора ретинола ацетата по 20 000 МЕ 1 раз в день в течение 1 мес., применение короткими курсами топических кортикостероидных мазей и наружных средств, содержащих салициловую кислоту или мочевины. Кроме того, пациентке рекомендовано ограничение инсоляции, использование в летний период детских фотозащитных средств с высоким фактором защиты.

Таким образом, порокератоз Мибелли представляет собой сравнительно редкий наследственный дерматоз, диагностика которого нередко вызывает сложности у практических врачей. Представленный клинический случай свидетельствует о важном значении в верификации диагноза не только клинической картины, но и гистологического исследования пораженной кожи.

Литература

1. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. Атлас-справочник. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 304 с.
2. Textbook of pediatric dermatology. Edited by J. Harper, A. Oranje, N. Prose. Second edition published 2006. P. 2251.

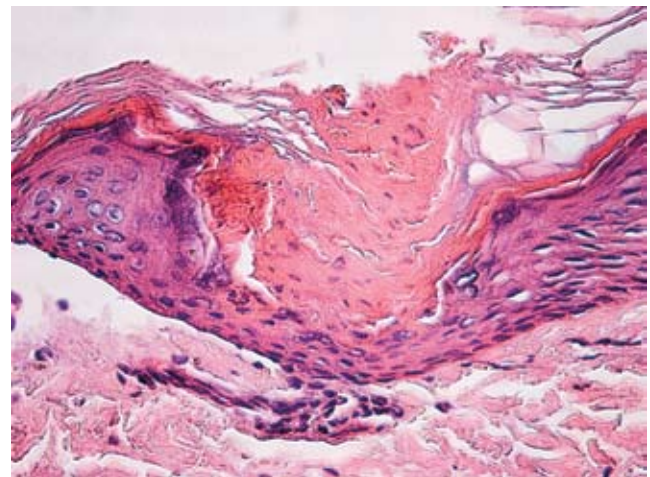


Рис. 2. Роговидная пластинка в углублении эпидермиса, под которой истончен зернистый слой. Окраска гематоксилином и эозином. × 400

3. Jurecka W., Neumann A., Knobler R.M. Porokeratoses: immunohistochemical, light and electron microscopic evaluation. J Am Acad Dermatol. 1991; 24: 96—101.
4. Otsuka F., Umebayashi Y., Watanabe S. et al. Porokeratosis large skin lesions are susceptible to skin cancer development: histological and cytological explanation for the susceptibility. J Cancer Res Clin Oncol. 1993; 119: 395—400.
5. Color Textbook of Pediatric Dermatology. Fourth Edition, 2007. William L. Weston, Alfred T. Lane, Joseph G. Morelli. P. 446.
6. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999. 880 с.
7. Shimizu's Textbook of dermatology. Hiroshi Shimizu, MD, PhD, 2007. P. 547.
8. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас. М.: Наука, 2004. 174 с.
9. Bhushan, Craven, Beck et al. Linear porokeratosis of Mibelli: successful treatment with cryotherapy. Br J Dermatol. 1999; 141: 389.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

О.В. ЛЕТАЕВА, Н.Н. ФИЛИМОНКОВА, О.Г. РИМАР

Clinical and morphological features of the hypertrophic form of lichen acuminatus

O.V. LETAYEVA, N.N. FILIMONKOVA, O.G. RIMAR

Об авторах:

О.В. Летаева — младший научный сотрудник научно-клинического отдела ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург

Н.Н. Филимонова — ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург, д.м.н.

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

Представлены данные литературы о клинико-морфологических особенностях и лечении гипертрофической формы красного плоского лишая. Приводятся собственные наблюдения авторов 2 больных данной формой дерматоза. Диагноз пациентам был установлен на основании комплексной оценки клинических проявлений, течения заболевания и гистологического исследования биоптатов кожи.

Ключевые слова: красный плоский лишай, гипертрофическая форма, гистологическое исследование кожи.

The article presents information from published sources about clinical and morphological features and treatment of the hypertrophic form of lichen acuminatus. The authors also describe the results of their own observations for two patients with this form of dermatosis. The patients were diagnosed based on the complex assessment of clinical manifestations, course of the disease and histological examination of skin biopsy results.

Key words: lichen acuminatus, hypertrophic form, histological examination.

В современной дерматологии одной из актуальных является проблема хронических рецидивирующих дерматозов, среди которых красный плоский лишай (КПЛ) занимает особое место. Помимо наиболее часто встречающейся типичной формы КПЛ выделяют атипичные формы: гипертрофическую, пемфигоидную, эритематозную, фолликулярную, пигментную, эрозивно-язвенную, атрофическую и др. В связи с разнообразием клинических проявлений и наличием атипичных форм клиническое распознавание дерматоза представляет определенную трудность [1, 2].

По данным разных авторов, гипертрофическая форма встречается в среднем у 15% больных КПЛ [3, 7]. Дифференциальный диагноз данной формы дерматоза проводят с узловатой чесоткой, амилоидным и микседематозным лихеном, бородавчатым туберкулезом кожи, хромомикозом. Описано развитие гигантской кератоакантомы на фоне ги-

пертрофической формы КПЛ, кроме того, возможна злокачественная трансформация в плоскоклеточный рак [4—6].

Гипертрофическая форма КПЛ впервые описана Ф. Гебером в 1894 г. [7]. Клинически эта форма характеризуется образованием резко очерченных, значительно возвышающихся над поверхностью кожи папул и бляшек неправильных очертаний, иногда сливающихся в сплошные очаги, которые обычно располагаются на голенях, в части случаев распространяются на стопы. Поверхность высыпаний неровная, с грубыми бородавчатыми разрастаниями, застойно-красного или ливидного цвета. Одной из разновидностей гипертрофического КПЛ является роговая, или гиперкератотическая, форма. Для нее характерно появление на коже плоских бляшек неправильных очертаний, покрытых плоскими сероватыми чешуйками, напоминающими асбест. Гипертрофическая форма КПЛ отличается наличием интенсивного зуда, длительным течением и резистентностью к терапии [1—3].

Характерными гистологическими признаками гипертрофической формы КПЛ являются гиперке-

ратоз с массивными роговыми пробками, гипергранулез, значительный акантоз, папилломатоз. Как и при типичной форме КПЛ, в верхней части дермы образуется диффузный полосовидный инфильтрат из лимфоидных клеток, который, проникая в эпидермис, как бы «размывает» его нижнюю границу [8]. Лимфоидный инфильтрат в дерме состоит преимущественно из Т-лимфоцитов. Количество клеток Лангерганса в зонах выраженного акантоза снижено. В-лимфоциты обнаруживаются в значительном количестве [9].

Для лечения больных наряду со стандартными методами применяют обкалывание очагов новокаином, кортикостероидами, хингаминовыми препаратами. Назначают также кортикостероидные мази под окклюзионную повязку, криодеструкцию веррукозных разрастаний [1, 2].

Приводим два собственных клинических наблюдения заболевания гипертрофическим КПЛ.

Больной П., 75 лет, житель Екатеринбурга, поступил с жалобами на наличие высыпаний на коже передней поверхности правой голени, сопровождавшихся непостоянным умеренным зудом. Считает себя больным в течение 5 мес., когда впервые, без видимой причины, отметил появление очага поражения на коже передней поверхности правой голени с умеренным зудом. Больной лечения не проводил. Через 5 мес. после начала заболевания в связи с увеличением площади очага обратился к дерматологу, диагноз поставлен не был. Пациент госпитализирован в ФГУ УрНИИДВиИ с предположительным диагнозом саркоидоз кожи (?).

При осмотре кожные покровы обычной окраски, влажность и эластичность сохранена, тургор снижен. В области нижней трети передней поверхности правой голени имеются папулезно-бляшечные высыпания в виде очага с четкими контурами, 5 см в диаметре, розового цвета, кольцевидной формы, возвышающегося над поверхностью кожи с мелкопластинчатым шелушением по периферии (рис. 1). Ногтевые пластины стоп желтого цвета, утолщены, с подногтевым гиперкератозом.

Из сопутствующих заболеваний — хронический бронхит, ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения в течение 25 лет.

Общий анализ крови: Нв 146 г/л, эр. $4,27 \cdot 10^{12}/л$, л. $9,4 \cdot 10^9/л$, п. 1%, с. 53%, э. 2%, лимф. 37%, мон. 7%; СОЭ — 19 мм/ч. Общий анализ мочи и биохимический анализ крови — без патологических изменений.

При микроскопическом и культуральном исследовании чешуек из очага на коже голени нити мицелия не обнаружены.

Гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения: в эпидермисе умеренный гиперкератоз, очаговое утолщение зернистого слоя, акантоз с неравномерным удлинением эпидермальных выростов, имеющих заостренную форму, ме-



Рис. 1. Гипертрофическая форма КПЛ (до лечения). Больной П

стами тонких, длинных и ветвящихся. В базальном слое выражена вакуольная дистрофия эпидермоцитов, среди которых встречаются округлые гомогенные, эозинофильные образования — коллоидные тельца. В верхних и средних отделах дермы имеется массивный полосовидный инфильтрат, представленный малыми и средними лимфоидными клетками, среди которых встречаются клетки с крупными, гиперхромными, неправильной формы ядрами. Определяется примесь гистиоцитов и эозинофилов. Кроме того, обращает на себя внимание пролиферация сосудов капиллярного типа сосочкового слоя дермы. На основании морфологической картины, в частности особенностей клеточного состава инфильтрата, заподозрено лимфопролиферативное заболевание. Проведенное иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител CD3(PS1), CD4(Ab4B12), CD8(SP16), CD30(Ber-H2), CD20(L26), CD68 (PGM1), Ki67(SP6) позволило исключить лимфому кожи, а имеющиеся морфологические изменения трактовать как лихеноидную реакцию, более соответствующую гипертрофической форме КПЛ (рис. 2, 3).

Дифференциальный диагноз в данном случае проводился по клинико-морфологическим данным с саркоидозом кожи, Т-клеточной злокачественной лимфомой кожи и микозом гладкой кожи. На основании клинической картины, данных гистологического и иммуногистохимического исследований пациенту поставлен диагноз красный плоский лишай, гипертрофическая форма.

Больному была назначена следующая терапия: антигистаминные препараты, средства, регулирующие метаболические процессы, витамины, топические глюкокортикостероиды под окклюзионную повязку. Под влиянием терапии отмечено побледнение очага поражения, уменьшение ин-

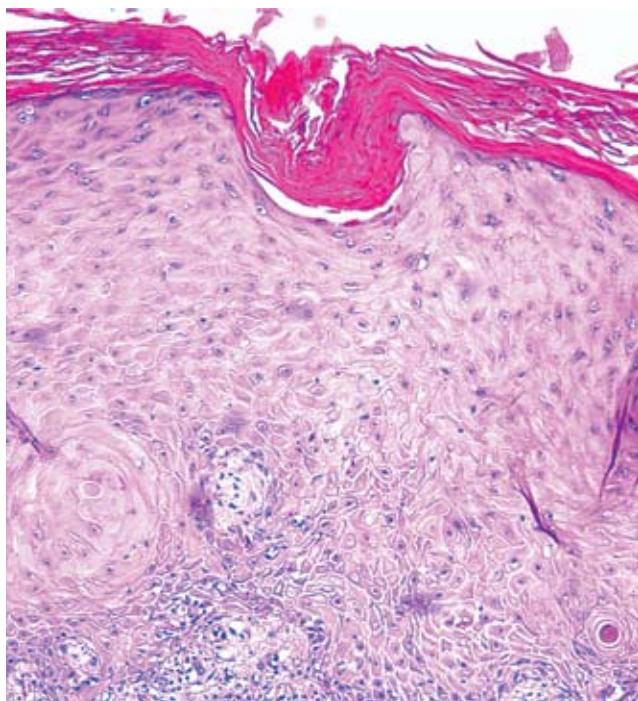


Рис. 2. Гиперкератоз с роговой пробкой, очаговый гипергранулез. Акантоз с эпидермальными выростами, имеющими заостренную форму. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

фильтрации. Через 1 мес. после лечения наблюдали регресс очага с образованием бледно-розового пятна (рис. 4).

Больной А., 58 лет, житель Свердловской области, поступил с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся умеренным зудом. Считает себя больным в течение месяца, когда после перенесенного ОРВИ впервые отметил появление высыпаний



Рис. 4. Регресс гипертрофического очага КПЛ через 1 мес. после лечения. Больной П

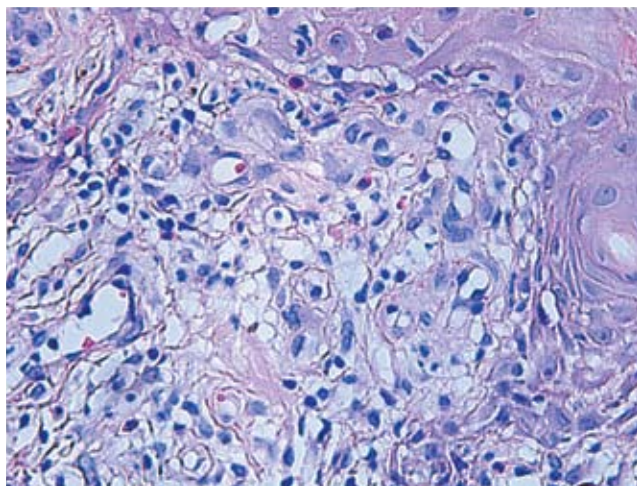


Рис. 3. Полосовидный лимфогистиоцитарный инфильтрат, вплотную примыкающий к эпидермису. Дистрофия клеток базального слоя. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

на коже кистей, которые сопровождались слабым зудом. После посещения бани высыпания распространились на кожу туловища, верхних и нижних конечностей. Через 2 нед. от начала заболевания возникла отечность кистей и стоп. Лечился амбулаторно с диагнозом распространенной экземы, получал инфузионную терапию, антигистаминные и десенсибилизирующие препараты. На фоне терапии отмечено появление новых высыпаний. Пациент госпитализирован в ФГУ УрНИИДВиИ с предположительным диагнозом красного плоского лишая.

При осмотре кожные покровы обычного цвета, влажность и эластичность сохранена, тургор снижен. Кожный процесс распространенный, с поражением туловища, верхних и нижних конечностей, волосистой части головы, слизистых оболочек ротовой полости и половых органов. На переднебоковых поверхностях предплечий, поясничной области, голени кожный процесс представлен плотными очагами папулезно-бляшечных высыпаний застойно-красного цвета с четкими границами с ноздреватой гиперкератотической поверхностью, значительно возвышающихся над поверхностью кожи. На тыльной поверхности стоп, кистей имеются множественные плотные (с выраженной инфильтрацией) гиперкератотические папулы синюшного цвета, размером 0,5—1 см. На ладонях и подошвах отмечается диффузный гиперкератоз. На коже полового члена, мошонки имеются папулы синюшно-красного цвета, размером до 0,5 см, умеренно инфильтрированные, полигональной формы, с гладкой блестящей поверхностью, пупковидным вдавлением в центре и сеткой Уикхема. На слизистой оболочке щек, твердого и мягкого не-

ба, десен, красной кайме губ располагаются белеватые блестящие папулы, образующие рисунок «папоротника». На волосистой части головы в правой теменной и затылочной областях наблюдаются очаги алопеции по типу псевдопеллады. Кожа в очагах атрофична, слегка гиперемирована, покрыта небольшим количеством крупнопластинчатых чешуек. Ногтевые пластины на пальцах кистей с продольной ребристостью. Ногтевые пластины на пальцах стоп желтого цвета, утолщены, с подногтевым гиперкератозом. Дермографизм красный, нестойкий (рис. 5—8).

Из сопутствующих заболеваний у больного выявлена хроническая обструктивная болезнь легких,

гипертоническая болезнь III стадии. Общий анализ крови: Нв 145 г/л, эр. $4,81 \cdot 10^{12}$ /л, л. $10,7 \cdot 10^9$ /л, п. 1%, с. 56%, э. 1%, лимф. 32%, мон. 10%; СОЭ — 22 мм/ч. Показатели общего анализа мочи и биохимического анализа крови в пределах нормальных величин.

Гистологическое исследование биоптата кожи правой голени: в эпидермисе наблюдается значительный гиперкератоз, формирование роговых пробок, очаговый гипергранулез, неравномерно выраженный акантоз; часть акантоотических выростов имеют пилообразно заостренную форму. В базальном слое эпидермиса имеются очаги инфильтрации лимфоцитами, клетки его вакуолизированы.



Рис. 5. Очаг алопеции по типу псевдопеллады при гипертрофической форме КПЛ. Больной А.



Рис. 6. Поражение красной каймы губ при КПЛ. Больной А.



Рис. 7. Поражение слизистой оболочки твердого и мягкого неба при гипертрофической форме КПЛ. Больной А.



Рис. 8. Распространенный КПЛ, гипертрофическая форма (до лечения). Больной А.

В верхних и средних отделах дермы отмечается диффузный полосовидный, преимущественно лимфоцитарный инфильтрат, вплотную примыкающий к эпидермису, местами «размывающий» дермоэпидермальную границу. Морфологическая картина, с учетом клиники, соответствует гипертрофической форме КПЛ (рис. 9—11).

Больному проводилось следующее лечение: антигистаминные препараты, средства, регулирующие метаболические процессы, витамины, топические глюкокортикостероиды сильного действия. Под влиянием терапии кожный процесс регрессировал медленно. На переднебоковых поверхностях голени, предплечий, поясничной области плотность и инфильтрация очагов поражения уменьшилась, поверхность их стала более ровной.

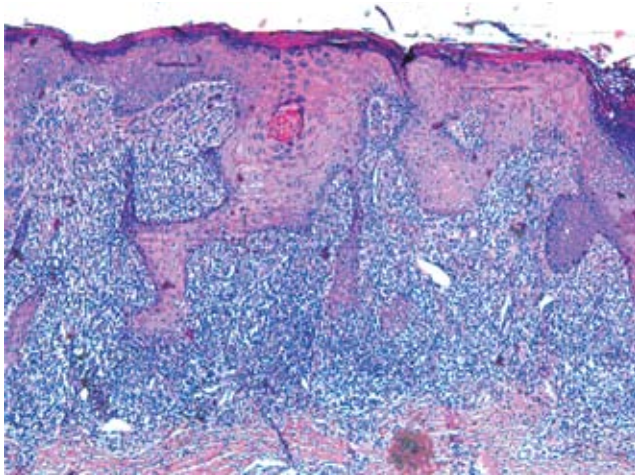


Рис. 9. Диффузный полосовидный лимфогистиоцитарный инфильтрат. Симптом «пилы». Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

После частичного регресса явлений гиперкератоза на коже кистей и стоп стали четко просматриваться полигональные популезные элементы синюшно-фиолетового цвета с центральным пупковидным вдавлением, которые в дальнейшем регрессировали с образованием гиперпигментированных пятен (рис. 12).

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о наличии различных клинических проявлений гипертрофической формы КПЛ, что может представлять трудности в диагностике данной патологии. В ряде случаев необходим комплексный подход к диагностике с использованием морфологического и иммуногистохимического методов исследования, что позволит уточнить диагноз и назначить адекватную патогенетическую терапию.

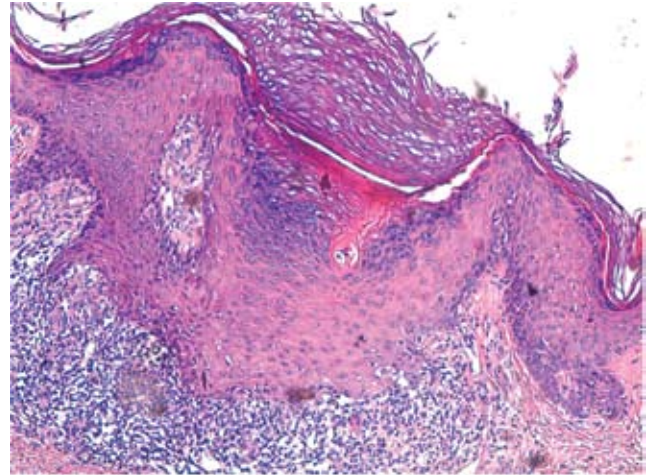


Рис. 10. Гиперкератоз, очаговый гипергранулез. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

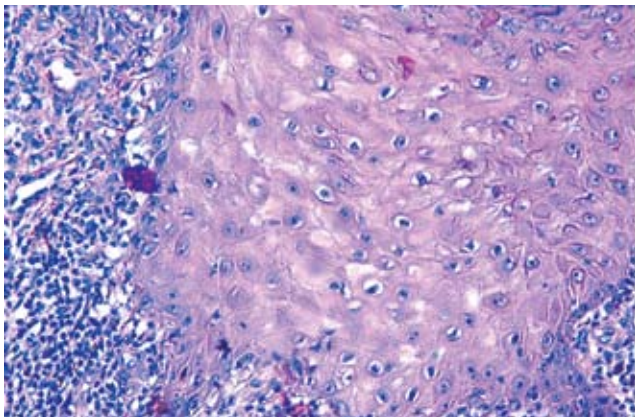


Рис. 11. Вакуольная дистрофия клеток базального слоя. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$



Рис. 12. Распространенный красный плоский лишай, гипертрофическая форма (через 1 мес. после лечения). Больной А.

Литература

1. Katta R. Lichen planus. *American Family Physician* 2000; 61: 3319–3324, 3327–3328.
2. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. и соавт. *Дерматология по Томасу Фицпатрику (атлас-справочник)*. М.: Практика; 2007.
3. Скрипкин Ю.К. (ред.), Мордовцев В.Н. (ред.). *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 1999.
4. Giesecke LM, Reid CM, Huilgol SC. Giant keratoacanthoma arising in hypertrophic lichen planus. *Australas Journal Dermatology* 2003; Nov; 44 (4): 267–269.
5. Joshi R, Durve U. Squamous cell carcinoma in hypertrophic lichen planus. *Indian Journal Dermatology Venereology Leprol* 2007; 73: 54–55.
6. Sengupta S, Das JK, Gangopadhyay A. Malignant transformation of hypertrophic lichen planus. *Indian Journal Dermatology Venereology Leprol* 2006; 72: 470–470.
7. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А. *Красный плоский лишай*. Саратов: Издательство Саратовского университета, 1990.
8. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А., Кряжева С.С. *Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2006.
9. Святенко Т.В., Федотов В.П. Дифференциальная диагностика различных форм красного плоского лишая: значение иммуногистохимических исследований. *Дальневосточный Вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии*. 2007; 7: 40–44.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДЕМЕТИОНИНА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

С.Л. МАТУСЕВИЧ, И.В. МЕДВЕДЕВА

Possibility to use Ademetionine for the treatment of psoriatic patients with a pathology of the hepatobiliary system

S.L. MATUSEVICH, I.V. MEDVEDEVA

Об авторах:

С.Л. Матусевич — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава», к.м.н.

И.В. Медведева — заведующая кафедрой госпитальной терапии ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава», д.м.н., профессор

У больных псориазом с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы обнаружено наличие синдрома эндогенной интоксикации, проявляющегося избыточным накоплением в плазме крови и моче веществ низкой и средней молекулярной массы, повышенного содержания в плазме крови малонового диальдегида и сниженного уровня α -токоферола. Применение в комплексной терапии данной категории больных адеметионина в дозе 800 мг в сутки в течение 15 дней в отличие от пациентов, получавших стандартную терапию, приводило к достоверному снижению выраженности клинических проявлений заболевания (величины индекса PASI), уменьшению в плазме крови и эритроцитах концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы, снижению в плазме крови уровня малонового диальдегида и увеличению содержания α -токоферола.

Ключевые слова: псориаз, патология гепатобилиарной системы, эндогенная интоксикация, адеметионин.

The endogenous intoxication syndrome manifested in the form of excessive accumulation of low and mean molar mass substances in plasma and urine as well as increased blood plasma concentrations of malonic dialdehyde against the background of reduced alpha-tocopherol was revealed in psoriatic patients with the concomitant hepatobiliary system pathology. Application of Ademetionine in the dose of 800 mg per day for 15 days as a part of the complex therapy for such patients as opposed to the patients receiving standard therapy resulted in reliable reduction in the severity of clinical manifestations of the disease and PASI value as well as decrease in the concentration of low and mean molecular mass substances in plasma and erythrocytes, reduction in the blood plasma malonic dialdehyde concentration and increase in alpha-tocopherol.

Key words: psoriasis, hepatobiliary system pathology, endogenous intoxication, Ademetionine.

У 42—71% больных псориазом регистрируются изменения функционального состояния внутренних органов, в том числе органов гепатобилиарной системы (ГБС), проявляющиеся нарушением синтетической функции печени, повышением проницаемости мембран гепатоцитов, дисбалансом желчных кислот в желчи и сыворотке крови и коррелирующие с тяжестью клинических проявлений [1, 2]. Однако остается неясным, являются ли органные нарушения первичными или они есть следствие основного патологического процесса. Внутривнутрипеченочный холестаз, развивающийся при заболеваниях органов ГБС, а также возникающая вследствие холестаза эндогенная интоксикация (ЭИ) сопровождаются дефицитом адеметионина, играющего ключевую роль во всех метаболических процессах организма [3—5].

В этой связи представляется актуальным совершенствование терапии больных псориазом с наличием сопутствующей патологии ГБС путем применения препарата гептрал, основным действующим веществом которого является адеметионин. Целью исследования явилась оценка эффективности применения адеметионина в составе комплексной терапии больных псориазом с наличием сопутствующей патологии органов ГБС.

Материал и методы

Группу исследования составили 100 больных псориазом, в том числе 65 (65%) мужчин, 35 (35%) женщин. Наибольшее количество больных были в возрастной группе 30—39 лет — 39 (39%) человек, длительность заболевания более 10 лет была у 47 (47%) больных, частота рецидивов псориаза 3 раза в год — у 40 (40%), смешанная форма дерматоза (с обострениями независимо от времени года) — у 64 (64%) человек.

Критерии включения: наличие у больных псориазом патологии ГБС (жировая дистрофия пече-

ни, хронический гепатит, хронический панкреатит, хронический холецистит, хронический холангит, дискинезия желчевыводящих путей). Критерии исключения: беременность и период лактации у женщин, возраст моложе 18 лет, псориаз, эритродермия, артропатический псориаз, билиарная недостаточность, связанная с нарушением энергетической циркуляции желчных кислот, острая патология органов ГВС, поражение органов ГВС и/или других внутренних органов инфекционно-аллергического генеза.

У 65% наблюдавшихся больных выявлена сочетанная патология ГВС, у 7% имелась изолированная патология в виде жировой дистрофии печени, у 8% выявлен хронический холецистит, у 20% — дискинезия желчевыводящих путей. Индекс PASI варьировал от 1,6 до 40,9 балла (в среднем $23,54 \pm 1,74$ балла); у 65 (65%) больных псориазический процесс имел распространенный характер.

Контрольная группа была представлена 40 практически здоровыми лицами (13 женщин и 27 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст $34,2 \pm 9,8$ года. В группу контроля не включались лица с отягощенной наследственностью по дерматологическим и аутоиммунным заболеваниям. Забор материала для исследования в группе контроля проводился на базе ГОУ «Тюменская областная станция переливания крови».

Наличие ЭИ устанавливали путем определения уровня веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) экстракционно-спектрофотометрическим методом. Высокомолекулярные вещества в плазме крови, эритроцитах и моче осаждались 15% раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Расчет конечного результата производили на основании измерения площади фигуры, образованной полученными значениями экстинкций для каждого типа ВНСММ плазмы (пл), эритроцитов (эр) и мочи (м) путем умножения суммы значений экстинкций на шаг длины волны. Содержание ВНСММ выражали в условных единицах (усл. ед.). С целью увеличения информативности были введены расчетные показатели: K_0 — общий пул ВНСММ в плазме $(E_{242} + E_{254} + E_{282}) \cdot 40$ (в усл. ед.); K_k — катоболический пул плазмы $(E_{242} + E_{254}) \cdot 12$ (в усл. ед.); $K_k \%$ — отношение катоболического пула плазмы к общему $K_k / K_0 \cdot 100$ (в %); $K_{пл}$ — интенсивность катоболических процессов в плазме $(E_{242} + E_{254}) / (E_{242} + E_{254} + E_{282})$ (в усл. ед.); K_1 — показатель распределения ВНСММ между белками плазмы крови и гликокаликсом эритроцитов $(E_{242} + E_{254} + E_{282})_{пл} / (E_{242} + E_{254} + E_{282})_{эр}$ (в усл. ед.); K_2 — коэффициент элиминации, характеризующий способность почек к выведению продуктов эндотоксикоза $(E_{236} + E_{254} + E_{282})_м / (E_{242} + E_{254} + E_{282})_{пл} + (E_{242} + E_{254} + E_{282})_{эр}$, где E_{236} , E_{254} , E_{282} — оптическая плотность ТХУ-экстрактов плазмы, эритроцитов и мочи на соответствующих длинах волн.

Исследования содержания в плазме крови продуктов липопероксидации — малонового диальдегида (МДА) и показателя антиоксидантной системы — α -токоферола выполнены хемилуминесцентным методом.

Статистическую обработку результатов проводили параметрическими и непараметрическими методами, а также с помощью критерия Стьюдента с использованием статистического пакета программ SPSS 7.5. Степень взаимосвязи различных параметров оценивали по критерию корреляционных связей Пирсона. Показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе обнаружено, что у больных псориазом с наличием сочетанной патологии органов ГВС индекс PASI был статистически значимо выше, чем в группе больных с изолированным поражением ГВС ($24,5 \pm 1,05$ балла и $16,6 \pm 1,11$ балла соответственно; $p < 0,05$).

Как у мужчин, так и у женщин, больных псориазом с наличием патологии ГВС выявлены повышенное содержание ВНСММ в плазме крови и пониженный их уровень на гликокаликсе эритроцитов (табл. 1; $p < 0,05$). По-видимому, на фоне длительного течения псориаза в сочетании с хронической патологией ГВС развивается умеренная ЭИ с компенсаторным напряжением органов детоксикации.

У больных псориазом нами обнаружен повышенный уровень продуктов катаболизма в плазме крови ($K_{пл}$). Необходимо отметить, что у здоровых людей катоболический пул веществ ($K_k \%$) не должен превышать 10—15% от общего количества ВНСММ в плазме крови. Этот показатель является одним из самых информативных, и его величина коррелирует с клиническими проявлениями эндогенной интоксикации [5]. Катоболический пул веществ у больных псориазом с наличием патологии ГВС составил у мужчин 16,4%, у женщин — 16,2%, что было выше, чем у здоровых лиц. Эти данные свидетельствуют о напряжении работы органов детоксикации (печени и почек) и наличии латентной фазы эндотоксикоза. С учетом изменения показателя K_2 , характеризующего состоятельность элиминации ВНСММ почками, можно предположить, что процесс элиминации ВНСММ почками у больных псориазом с наличием патологии ГВС находится в стадии компенсации.

Хотя общий пул ВНСММ в эритроцитах больных псориазом был меньше, чем в контрольной группе, по всей видимости длительное (даже умеренное) воздействие токсичных компонентов оказывало влияние на процессы перераспределения ВНСММ между белками плазмы и гликокаликсом эритроцитов, что выражалось в достоверном увеличении коэффициента K_1 и свидетельствовало о развитии эндотокси-

Таблица 1

Показатели ВНСММ в плазме, эритроцитах и моче здоровых добровольцев и больных псориазом с наличием патологии ГБС ($M \pm m$)

	Контрольная группа		Больные псориазом	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Общий пул ВНСММ, усл. ед.				
Плазма	20,5 ± 0,33	24,8 ± 0,40*, **	15,52 ± 0,42	21,6 ± 0,39*, **
Эритроциты	59,24 ± 0,56	53,6 ± 0,49*, **	59,8 ± 0,47	45,2 ± 0,43*, **
Моча	64,28 ± 1,93	72,8 ± 1,16*, **	69,36 ± 1,61	61,6 ± 1,41*, **
Расчетные показатели, усл. ед.				
Ко	20,5 ± 2,3	24,86 ± 2,911*	20,0 ± 2,40	21,60 ± 2,40*
Кк	2,90 ± 0,30	4,07 ± 0,077*	2,91 ± 0,320	3,49 ± 0,355*
Кк%	14,0	16,4*	14,5	16,2*
Кпл	0,61 ± 0,06	0,71 ± 0,078*	0,43 ± 0,047	0,70 ± 0,074*
К1	0,35 ± 0,041	0,47 ± 0,051*	0,33 ± 0,036	0,37 ± 0,039*
К2	0,76 ± 0,075	0,95 ± 0,114*	0,84 ± 0,094	0,95 ± 0,093*

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении показателей у мужчин или женщин в группе больных и контрольной группе; ** $p < 0,05$ при сравнении показателей между мужчинами и женщинами в группе больных.

коза. Коэффициент К1 может служить объективным показателем ранней диагностики эндотоксикоза (до появления изменений в моче и развития декомпенсации органов детоксикации).

При корреляционном анализе у больных, имеющих патологию ГБС, выявлены умеренные и слабые корреляционные связи тяжести клинических проявлений псориаза (индекса PASI) с показателями выраженности эндотоксикоза, определяемыми спектральным анализом, и коэффициентами, характеризующими механизм и стадию ЭИ (табл. 2).

При оценке содержания продуктов липопероксидации установлено, что в группе пациентов с псориазом и патологией ГБС уровень МДА в 2,5 раза

превышал таковой у здоровых лиц (соответственно 7, 65 ± 1,93* и 2,59 ± 0,8 ммоль/л; $p < 0,05$), а концентрация α -токоферола была в 1,8 раза ниже уровня контрольной группы (соответственно 10,0 ± 2,73 и 18,5 ± 0,72 ммоль/л; $p < 0,05$).

Терапию больных проводили в соответствии со стандартами лечения псориаза. Сравнительный анализ частоты использования лекарственных средств методом χ^2 в группах, получавших стандартную медикаментозную терапию и комбинированную терапию с применением адаметионина, статистически достоверных различий не выявил. Инъекции 30% раствора тиосульфата натрия (10 мл) получали соответственно 86,3 и 96,3% па-

Таблица 2

Характеристика корреляционных связей между тяжестью клинических проявлений псориаза (индексом PASI) и показателями синдрома ЭИ

Индекс PASI	Показатели эндотоксикоза	r	p
		Ко	0,417
	Кк	0,4328	< 0,05
	Кк%	0,352	< 0,05
	Кпл	0,3599	< 0,05
	К1	0,0494	< 0,05
	К2	0,0601	< 0,05

Примечание. r — коэффициент корреляции Спирмена.

циентов, 10% раствора глюконата кальция (5 мл) — 94,1 и 94,4. Кроме того, медикаментозная терапия включала в себя инъекции 10% раствора хлорида кальция (соответственно у 9,8 и 11,1% больных), витамин А по 33 000 МЕ 3 раза в день (соответственно у 92,2 и 98,2% больных), витамин Е по 100 мг 2 раза в день (соответственно у 90,2 и 87,0% больных), витамин С 5% 3 мл (соответственно у 33,3 и 25,9% больных) и витамин В₁₂ по 500 ЕД (соответственно у 33,3 и 40,8 больных), супрастин по 0,025 г 3 раза в день (соответственно у 84,3 и 87,0% больных) и никотиновую кислоту 1% 1 мл (соответственно у 23,5 и 18,5% больных). Для наружной терапии использовали 2% салициловую мазь (соответственно у 90,2 и 98,2% больных), преднизолоновую мазь (соответственно у 49,0 и 59,3% больных), «Акридерм СК» (соответственно у 58,8 и 48,2% больных) и «Адвантан» (соответственно у 11,8 и 14,8% больных). Из физиопроцедур назначали дарсонвализацию № 10 на волосистую часть головы (соответственно у 31,8 и 25,9% больных), УФ-облучение № 10 (соответственно у 25,5 и 20,4% больных).

Препарат адеметионин (Гептрал, Эббот) применяли перорально в дозе 800 мг/сут. в течение 15 дней. Оценку эффективности лечения осуществляли по динамике индекса PASI (индекса тяжести поражения) после лечения. В результате проведенных исследований в группе больных, получивших адеметионин, выявлено более значимое снижение индекса PASI ($p = 0,00069$) по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию (см. рис.). По нашему мнению, такое более выраженное действие комбинированного лечения с использованием адеметионина на клиническую картину заболевания

связано со способностью данного препарата купировать проявления синдрома внутрипеченочного холестаза, развивающегося у больных псориазом с патологией ГБС, что доказано многочисленными клиническими исследованиями [6, 7].

Подтверждением данного предположения служат полученные нами результаты повторного исследования показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты, а также маркеров синдрома эндогенной интоксикации, проведенного после курса комбинированной терапии с применением адеметионина. В группе больных, получавших стандартную терапию, динамики показателей МДА и α -токоферола не отмечено ($p > 0,05$). В группе, получавшей комбинированную терапию с применением препарата адеметионин (Гептрал), отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня МДА (до $6,2 \pm 2,08$ ммоль/л) и повышение содержания α -токоферола (до $12,2 \pm 3,76$ ммоль/л) относительно исходных значений. В группе больных с патологией органов ГБС, сопровождавшейся, по данным УЗИ, увеличением размеров печени (жировая дистрофия печени, жировая дистрофия печени в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей, дискинезия желчевыводящих путей в сочетании с хроническим гепатитом, хронический гепатит в сочетании с хроническим панкреатитом), терапия с применением адеметионина к 15-му дню лечения у 5 (4 мужчины, 1 женщина) из 11 пациентов привела к нормализации размеров печени.

На фоне стабилизации и регресса кожного процесса, снижения уровня МДА и тенденции к увеличению концентрации α -токоферола у больных,



Рис. 1. Динамика индекса PASI у больных псориазом с патологией ГБС после стандартной терапии и комбинированной терапии с применением адеметионина ($M \pm m$). * — достоверность различий $p < 0,05$ при сравнении показателей в группах до и после лечения (критерий Вилкоксона); ^ — достоверность различий $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами после лечения (U-критерий Манна — Уитни)

получавших в комплексной терапии адеметионин (табл. 3), увеличилось содержание в моче ВНСММ, а количество ВНСММ в плазме и эритроцитах достоверно уменьшилось ($p < 0,05$). В группе больных, получавших только стандартную терапию, динамики содержания ВНСММ не отмечено.

Таким образом, введение в комплекс традиционной базисной терапии адеметионина у больных псориазом с патологией органов ГБС значительно повлияло на эффективность лечения. Это объясняется механизмом действия адеметионина, который восстанавливает в печени нарушенный транспорт глутатиона из цитозоля через митохондриальные мембраны клеток, а также снижает продукцию провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли- α . [8, 9]. В результате повышения детоксикационной функции печени у пациентов, получавших адеметионин в комплексной терапии, после лечения наблюдалось более значительное снижение индекса PASI по сравнению с больными, которым проводилась стандартная терапия.

Выводы

1. Для больных псориазом с сопутствующей патологией ГБС характерно развитие синдрома ЭИ, проявляющегося избыточным накоплением ВНСММ в плазме и моче, уровень которых свидетельствует о латентной фазе эндотоксикоза.

2. У больных псориазом с сопутствующей патологией ГБС отмечается активация процессов пероксидации липидов, характеризующаяся повышенным содержанием в плазме крови МДА на фоне снижения уровня α -токоферола.

3. Включение в комплексную терапию больных псориазом с сопутствующей патологией ГБС адеметионина в виде перорального приема в дозе 800 мг в сутки в течение 15 дней приводит к достоверному снижению выраженности клинических проявлений заболевания, оцененных с помощью интегрального индекса PASI, а также уменьшению в плазме крови и эритроцитах концентрации ВНСММ, снижению в плазме уровня МДА и увеличению содержания α -токоферола в отличие от пациентов, получающих

Таблица 3

Уровень ВНСММ по данным спектрального анализа в плазме, эритроцитах и моче у больных псориазом с патологией ГБС до и после комбинированной терапии с применением адеметионина ($M \pm m$)

Показатель ВНСММ, усл. ед.	До лечения		После лечения	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Плазма				
Е 242	0,14 ± 0,010	0,10 ± 0,007*	0,13 ± 0,009	0,08 ± 0,007**, #
Е 254	0,20 ± 0,02	0,18 ± 0,02*	0,16 ± 0,02	0,16 ± 0,014#
Е 282	0,28 ± 0,018	0,27 ± 0,029*	0,25 ± 0,01	0,24 ± 0,02**, #
Эритроциты				
Е 242	0,19 ± 0,021	0,19 ± 0,021	0,18 ± 0,016	0,14 ± 0,001**, #
Е 254	0,87 ± 0,02	0,72 ± 0,08*	0,70 ± 0,038	0,70 ± 0,064#
Е 282	0,28 ± 0,02	0,24 ± 0,028*	0,25 ± 0,008	0,24 ± 0,02**
Моча				
Е 236	0,70 ± 0,016	0,67 ± 0,011*	0,58 ± 0,06	0,56 ± 0,054**, #
Е 254	0,52 ± 0,031	0,64 ± 0,005*	0,44 ± 0,05	0,39 ± 0,015**, #
Е 282	0,60 ± 0,022	0,67 ± 0,011*	0,52 ± 0,062	0,41 ± 0,014**, #
Расчетные коэффициенты ЭИ, усл. ед.				
Ко	24,8 ± 2,9	21,7 ± 1,6*	21,6 ± 2,4	19,2 ± 2,09**, #
Кк	4,07 ± 0,077	3,30 ± 0,29*	3,49 ± 0,355	2,93 ± 0,260**, #
Кк%	16,4	15,21*	16,2	14,96**, #
Кпл	0,71 ± 0,078	0,62 ± 0,056*	0,70 ± 0,074	0,60 ± 0,043**, #
К1	0,47 ± 0,051	1,14 ± 0,108*	0,37 ± 0,039	0,89 ± 0,071**, #
К2	0,95 ± 0,114	0,47 ± 0,039*	0,95 ± 0,093	0,45 ± 0,039**, #

Примечание. Значимость различий $p < 0,05$ при сравнении показателей: * в группе мужчин до и после лечения; ** в группе женщин до и после лечения; # — между группами мужчин и женщин.

только стандартную терапию, при которой подобной положительной динамики не наблюдается.

Литература

1. Langley R.G.V. Krueger G. G., Griffiths C. E. M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64: 18–23.
2. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни в 2 томах. Издательство Медицина, 2006.
3. Химкина Л.Н., Добротина Н.А., Копытова Т.В. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах. Методы коррекции. *Вестн. дерматол.* 2001; 5: 40–43.
4. Копытова Т.В., Химкина Л.Н., Суздальцева И.В. Окислительный стресс и эндотоксемия у больных тяжелыми распространенными дерматозами. *Соврем. пробл. дерматовенерол. иммунол. и врач. косметол.* 2009; 2: 10–13.
5. Бурневич Э.З., Шаницына С.Е. Современные подходы к лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Гепатологический форум. М.*, 2006:15–20.
6. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клин. мед.*, 1998; 10: 45–48.
7. Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1999; 60:123–126.
8. Galan A. I., Minoz M. E., Palomero J. et al. Role of S-adenosylmethionine on the hepa-tobiliary homeostasis of glutathione during cyclosporine A treatment. *J. Physiol Bio-chem* 2000;56:189–200.
9. McClain CJ, Hill DB, Song Z. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002; 27:185–192.

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РОЗАЦЕА

А.Г. ПАШИНЯН

Treatment of patients with different clinical forms of rosacea

A.G. PASHINYAN

Об авторе:

А.Г. Пашинян — профессор кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет», г. Москва, д.м.н.

Представлены современные сведения об этиологии, патогенезе, классификациях, клинических проявлениях, лечении розацеа.

Ключевые слова: розацеа, *Demodex folliculorum*, Розамет.

The latest information about etiology, pathogenesis, classifications, clinical manifestations and treatment of rosacea has been provided.

Key words: rosacea, *Demodex folliculorum*, Rosamet.

Розацеа — хроническое рецидивирующее заболевание, проявляющееся у пациентов в возрасте от 30 лет и старше, преимущественно у светложких. По данным литературы, заболеваемость розацеа может достигать 10% [1].

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению розацеа, до сих пор этиология этого заболевания остается неизвестной, а механизмы формирования его не выяснены.

Гипотезы, касающиеся патогенеза розацеа, многочисленны, противоречивы и порой носят взаимоисключающий характер. Большинство авторов ведущую роль в патогенезе розацеа отводят нарушению деятельности желудочно-кишечного тракта, эндокринной и нервной систем, экзогенным факторам, изменению иммунного статуса, первичным патологическим сосудистым реакциям.

Сообщается об ассоциации розацеа с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и кишечника. Опубликованы данные о влиянии инфекции *Helicobacter pylori*, имеющей определяющее значение в возникновении язвенной болезни желудка, на развитие розацеа у 67% больных. Появление приливов на коже лица связывают с активацией вазоактивных пептидов под воздействием *H. pylori*, накоплением токсинов, дающих сосудорасширяющий эффект [2—4].

Преимущественная локализация высыпаний при розацеа над неактивной мускулатурой лица, по-видимому, связана с тем, что возникающий

отек в этих участках не дренируется сокращениями мышц (в отличие от век и губ) [5]. В то же время расширенные кровеносные сосуды вмещают большее количество крови, способствуя гиперемии кожи. О роли нарушений функциональной активности головного мозга свидетельствует также нередкое сочетание розацеа и мигрени у женщин старше 45 лет, отмечена роль вегетососудистой дистонии, астено-невротического синдрома, вегетативной неустойчивости.

Под действием повышенного содержания андрогенов усиливается продукция кожного сала, что приводит к гиперплазии сальных желез. Развивающийся фиброз соединительной ткани ухудшает крово- и лимфообращение, возникают пастозность и отечность лица. Появившиеся опухолевидные разрастания локализуются на носу, щеках, создавая обезображивающий эффект — формируется ринофима (от греч *rhis*, *rhinos* — нос и *phyma* — шишка).

У 20—60% больных с розацеа в патологический процесс вовлекаются глаза. Пациенты жалуются на жжение, зуд, болезненность, слезотечение, светобоязнь. У них диагностируют блефарит, халазион, конъюнктивит, ирит, иридоциклит, кератит.

G. Plewig, Th. Jansen и A. Kligman предложили классификацию розацеа с учетом последовательных стадий и атипичных вариантов заболевания.

Клинически выделяют три стадии: эритематозно-телеангиэктатическую (персистирующую умеренную эритему с единичными телеангиэктазиями); папулопустулезную (персистирующую эритему с телеангиэктазиями, папулами, пустулами); пустулезно-узловатую (персистирующую эритему с многочис-

ленными телеангиэктазиями, папулами, пустулами и отечными узлами).

Особыми формами розацеа являются: стероидная; гранулематозная или люпоидная; грамнегативная; конглобатная; фульминантная; розацеа с солидным персистирующим отеком; офтальморозацеа; ринофима и «фимы» других локализаций: гнатофима (на подбородке), метафима (в области лба), отофима (на ушах), блефарофима (на веках) [6].

При выборе тактики лечения больных розацеа необходимо учитывать многофакторность этиологии и патогенеза. Назначение препаратов зависит от клинической формы заболевания, тяжести процесса, длительности течения, наличия сопутствующей соматической патологии, возраста и пола пациента, а также от его психоэмоциональных особенностей.

Перед назначением терапии рекомендуется провести клинико-лабораторное обследование больного, выяснить причину возникновения данного заболевания.

Лабораторные исследования включают: общий анализ крови, биохимический анализ крови (определение содержания общего билирубина и его фракций, триглицеридов, аланинамино-, аспертаминотрансфераз, холестерина, щелочной фосфатазы, креатинина, глюкозы), выделение и идентификацию микробной флоры кожи с определением чувствительности к антибиотикам; бактериологическое исследование кишечной флоры, соскоб с кожи век и лица для идентификации *Demodex folliculorum*. Наличие клещей рода *Demodex folliculorum* одно время считалось основной причиной развития розацеа. Обнаружение клеща в устьях фолликулов и выводных протоках сальных желез с наибольшей плотностью расположения возбудителя при папулопустулезной стадии послужило основанием для признания его роли в патогенезе этой стадии заболевания [3, 7]. Последующие исследования установили, что *Demodex folliculorum*, как правило, присутствует в коже здоровых людей, особенно в пожилом возрасте. В то же время у больных розацеа он может встречаться в небольших количествах, а иногда даже отсутствовать. Возможно, что клинические проявления розацеа обусловлены не столько плотностью заселения кожи клещом, сколько выраженностью воспалительной реакции в ответ на присутствие паразита. Высказано предположение, что формирование розацеа улучшает условия существования и размножения клеща, что в свою очередь способствует утяжелению клинической картины заболевания и субъективных ощущений пациента [8–10].

Терапия больных розацеа должна быть комплексной с назначением препаратов системного действия, наружных и симптоматических средств, необходима также коррекция сопутствующих заболеваний.

Показано применение лечебных средств различных групп:

1. Лечебные средства, подавляющие микробную колонизацию: антибиотики для системного и наружного применения.

2. Себосупрессивные лечебные средства: ретиноиды, антиандрогены, применяемые только в тяжелых случаях розацеа.

3. Лечебные средства, нормализующие процессы кератинизации, оказывающие комедонолитическое действие. Они являются основными для проведения противорецидивной терапии.

В последние годы отмечаются случаи неудач в лечении розацеа традиционными средствами. Не исключено, что неуспех терапии может быть связан с возникновением устойчивости бактериально-паразитарной флоры, возможной индивидуальной непереносимости. Кроме того, такое лечение отличается длительностью, нередким развитием побочных эффектов. Это определяет необходимость расширения спектра эффективных наружных средств, обладающих противовоспалительными, антибактериальными свойствами, способствующих стабилизации и разрешению процесса.

Поэтому поиск более эффективных способов лечения розацеа чрезвычайно актуален.

Хорошо зарекомендовал себя в качестве эффективного средства наружного лечения розацеа и периорального дерматита препарат Розамет — 1% крем метронидазола.

Метронидазол оказывает как бактериостатическое действие в отношении грамотрицательной анаэробной флоры, так и антипаразитарное действие, положительно влияет на клеточно-опосредованный иммунитет. Установлено, что метронидазол при взаимодействии с ненасыщенными жирными кислотами кожи подавляет функциональную активность нейтрофилов, определяя снижение ими продукции медиаторов воспаления, т. е. оказывает противовоспалительный эффект.

Благодаря легкой основе крем Розамет хорошо проникает в кожу, достаточно долго смягчает и увлажняет ее. После стихания острых воспалительных явлений в очагах поражения препарат наносят на кожу 1–2 раза в день тонким слоем. При блефарите крем Розамет назначают на кожу верхних и нижних век 1 раз на ночь. Уже после 3–4 нед. регулярного применения происходит значительное уменьшение отека, слезотечения, количества экссудата в уголках глаз.

В результате применения крема Розамет отмечается регресс патологических высыпаний. Препарат хорошо переносится пациентами, его можно рекомендовать в качестве препарата выбора для широкого использования в клинической практике.

Включение крема Розамет в комплексную схему терапии розацеа позволяет сократить сроки меди-

каментозного лечения, закрепить положительный эффект терапии, продлить ремиссию.

Профилактика розацеа включает защиту от солнечных лучей, соблюдение диеты, тщательное очищение кожи, исключение воздействия высоких температур. Больные не должны длительное время находиться в помещении с высокой температурой воздуха, им следует избегать активной инсоляции.

Литература

1. Berg M., Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Dermatol (Stockh.)* 1999; 69: 5: 458—463.
2. Rebora A., Drago F., Picciotto A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 2004; 89: 1603—1604.
3. Kogan B.G., Stepanenko V.I., Gorgol V.T. et al. Role of Demodex mites and *Helicobacter* infection in etiopathogenesis of rosacea, demodicosis, perioral dermatitis and acne disease. *Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 6: 33—34.
4. Русак Ю.Э., Черняк А.Я., Солоница Л.П. и др. *Helicobacter pylori* у больных розацеа. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2002; 1: 34—35.
5. Borrie P. The state of the blood vessels of the face in rosacea. *Br J Dermatol* 1999; 67: 5—8.
6. Акне и розацеа/ Под ред. Н.Н. Потеева. М.: БИНОМ, 2007.
7. Forton F., Seys V. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1999; 650—659.
8. Самцов А.В., Стаценко А.В., Плахов В.Н. и др. Розамет в комплексной терапии розацеа. *Дерматология.* 2002; 1: 23—24.
9. Мареева Е. Б., Шкребец С. В., Фирсова Д. Е. Розамет в комплексной терапии розацеа. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2006; 3: 34—35.
10. Forton F., Cermaux M.A., Brassier T. et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 2005; 1: 74—87.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ ПРЕПАРАТАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ АНТИСЕПТИК СТИМУЛЯТОР ДОРОГОВА «АЙСИДА»

С.В. КЛЮЧАРЕВА, В.А. ПИРЯТИНСКАЯ

Evaluation of clinical efficacy of treating patients suffering from atopic dermatitis with drugs containing Aicida, an antiseptic stimulator of Dorogov

S.V. KLYUCHAREVA, V.A. PIRYATINSKAYA

Об авторах:

С.В. Ключарева — профессор кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, д.м.н.

В.А. Пирятинская — доцент кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, к.м.н.

Представлены результаты исследования эффективности применения у больных атопическим дерматитом средств лечебной косметики «Айсиды», действующим веществом которых является АСД (антисептик стимулятор Дорогова), заключенный в липосомальную форму, обеспечивающую целенаправленный транспорт его в глубокие слои кожи. Показаны высокая эффективность и хорошая переносимость данной косметической линии у больных легкими и среднетяжелыми формами атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, лечение, АСД, «Айсиды», качество жизни.

The article presents the results of a study of efficacy of using Aicida, a cosmetic drug with such an active substance as ASD (Dorogov's antiseptic stimulator) in a liposomal form providing for the target delivery of the drug to deep skin tissues, for treatment of patients with atopic dermatitis.

It also demonstrates high efficacy and good tolerance of the cosmetic product in patients with medium to severe forms of atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, eczema, sensitive skin, psoriasis, treatment, ASD, Aicida, life quality.

Кожа является цельной структурой и представляет собой универсальный барьер, способный успешно противостоять внешнему негативному воздействию, обеспечивая тем самым органическое и функциональное постоянство внутренней среды организма. К сожалению, приходится констатировать, что в современном бурно развивающемся мире, в условиях постоянно нарастающего внешнего стресса кожа оказывается все менее способной к выполнению своей основной функции. Нарушение целостности кожного барьера является значимым фактором в развитии хронических кожных заболеваний.

Нарушения кожной мантии и эпидермального барьера, клинически проявляющиеся сухостью, шелушением, зудом, чувством стягивания, являются признаками чувствительной кожи. С течением времени, при усилении патологического процесса, наличии дополнительных предраспола-

гающих факторов (инфекционных, генетических, наследственных, гормональных, иммунных и т. п.), указанные нарушения становятся ведущим клиническим и патогенетическим звеном в развитии алергодерматозов.

Атопический дерматит (АД) — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, удельный вес которого в общей структуре дерматологической заболеваемости экономически развитых стран составляет от 10 до 30%. Заболеваемость АД демонстрирует устойчивую тенденцию к росту, который ведущие отечественные исследователи напрямую связывают с ухудшением экологии, усилением психоэмоционального напряжения, неблагоприятными условиями труда [1—3]. Многими авторами подчеркивается существенная роль нарушений кожного барьера в патогенезе данного заболевания. Наиболее важными из них считаются: снижение уровня церамидов в коже, повышение содержания свободного холестерина, изменения структуры и синтеза липидов ламеллярными тельцами. Появляющаяся при этом диспропорция вызывает нарушения строения билипидного слоя и процессов десквамации ке-

ратиноцитов, снижение эластичности корнеоцитов, увеличение межклеточных промежутков, увеличение трансэпидермальной потери воды и развитие ксероза [4—6].

Высокая частота встречаемости АД, его длительное прогрессирующее течение диктуют необходимость перманентного контроля за состоянием кожи больных, индивидуального подбора средств терапии. В то же время не все больные постоянно нуждаются в интенсивном аллопатическом, физиотерапевтическом и аппаратном лечении. Вне периода обострения симптоматическая терапия с использованием наружных средств зачастую является ведущей и достаточной для предотвращения прогрессирования и рецидивов дерматоза.

В настоящей работе нами проведены клинические исследования эффективности применения новых отечественных средств лечебной косметики «Айсида» (Миракс-Фарма, Москва). Действующее вещество косметической линии «Айсида» — компонент АСД (антисептик стимулятор Дорогова). Созданный еще в 1948 г., он представляет собой продукт термического расщепления костных тканей крупного рогатого скота и содержащихся в них органических веществ (белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот) до низкомолекулярных компонентов, по структуре аналогичных продуктам метаболизма живых клеток. Заключение в липосомальную форму, обеспечивающую целенаправленный транспорт действующего вещества в глубокие слои кожи, компоненты АСД стимулируют выработку медиаторов и информационных белков. Это приводит к индукции синтеза собственного коллагена и эластина и репарации клеток кожи. АСД содержит такие низкомолекулярные компоненты, как: ацетат метиламина (активатор синтеза биологических аминов — холина, серотонина, гистамина, адреналина и т. д.); метилмеркаптан (донор тиолового кофактора, принимающий участие в синтезе глутатиона, метионина, холина, креатинина и блокирующий аутоокисление SH-групп в белках); метилмочевина (активный компонент синтеза производных жирных кислот, участвующих в обменных процессах); циклопентан (промежуточный продукт синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований); асфальтены (ингибиторы радикальных реакций); декан (промежуточный продукт синтеза эфиров, спиртов, кетонов, участник процессов окисления-восстановления, синтеза витаминов, жирных кислот, липидов, каротиноидов); толуол (участник синтеза ароматических углеводов и их производных, обладающих бактерицидными и бактериостатическими свойствами); уксусная кислота (промежуточный метаболит, выполняющий структурную и энергетическую функцию в обмене веществ, активный структурный компонент коэнзима А, участвующий в синтезе дикарбоновых и трикарбоновых кислот, кетоновых тел, стероидов, урбихинона, биосинтезе ацетилхолина).

Препараты линии «Айсида» обладают несколькими механизмами действия:

- снижают уровень чувствительности рецепторов клеток к иммуноглобулину E (IgE);
- усиливают выработку эндогенных интерферонов, подавляют чрезмерную выработку IgE, усиливают связывания гистамина и серотонина;
- активируют действие гистаминазы;
- подавляют синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1,6,8; фактора некроза опухоли- α);
- ингибируют синтез ЦОГ-2 (циклооксигеназы 2-го типа) и ПГ;
- повреждают клеточные стенки микроорганизмов и нарушают в них синтез белка;
- подавляют реакции перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов.

Кроме действующего вещества АСД в состав данных средств входят следующие ингредиенты: глицерин, оливковое масло, липофолк, аристоклекс, катон, эфирное масло лаванды, коэнзим Q₁₀, вода особо высокой очистки с ионами серебра. Указанные компоненты включены в состав препаратов в различных пропорциях и концентрациях, что позволило создать несколько лекарственных форм — крем-гель для сухой и чувствительной кожи; молочко очищающее; крем-гель для рук; крем-гель для век и, таким образом, сформировать целую линию лечебно-косметических средств под общим названием «Айсида».

Целью настоящей работы явилось обоснование возможности и целесообразности применения препарата «Айсида» в лечении больных.

Материал и методы исследования

Группу наблюдения составили 54 пациента с АД (19 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 21 года до 48 лет со средней продолжительностью болезни $14,7 \pm 5,3$ года и преимущественно среднетяжелым течением заболевания. Величины индекса SCORAD до лечения варьировали от 32,4 до 53,0 балла, среднее значение составило $41,6 \pm 6,9$ балла. Большинство пациентов — 38 (70,4%) из 54 — сообщали об 1 обострении заболевания в течение года, 13 (24,1%) больных отмечали не менее 3—4 обострений в год, 3 (5,5%) — указывали на перманентное течение патологического процесса. Основная масса обследованных указывала на сезонность обострений, в том числе 29 (53,7%) — в осенне-весенний период, 14 (25,9%) — в зимний. У 11 (20,4%) пациентов четкой связи обострения с временем года проследить не удалось. У 34 (63,0%) пациентов кожный процесс носил распространенный характер, у 8 (14,8%) — универсальный (диффузный), у 12 (22,2%) — проявлялся в виде ограниченных очагов поражения с преимущественной локализацией на сгибательных поверхностях локтевых, коленных, лучезапястных

суставов, шее, лице, кистях, туловище. Высыпания были представлены мелкопапулезными элементами, многочисленными экскориациями, очаговой или диффузной эритемой, инфильтрацией, лихенификацией. Все пациенты указывали на постоянное наличие зуда различной интенсивности. Наличие психосоматических нарушений различной степени выраженности также было констатировано у всех больных. Явления депрессии и астенизации — нарушения сна различного характера, повышенная утомляемость, раздражительность, вспыльчивость, плаксивость и пр. присутствовали у каждого больного даже в период ремиссии. Все пациенты до настоящего исследования уже получали лекарственную терапию заболевания, в том числе имели опыт использования наружных кортикостероидных препаратов.

Согласно дизайну и программе исследования пациенты были разделены на две равноценные группы сравнения. Представители 1-й (основной) группы наблюдения получали монотерапию препаратами линии «Айсида» дважды в сутки на протяжении всего периода исследования. Больные 2-й (контрольной) группы в течение того же срока получали наружно мометазона фуроат (0,1% мазь, крем), либо гидрокортизона 17-бутират (0,1% мазь), либо метилпреднизолона ацепонат (0,1% мазь, крем, эмульсия) 1—2 раза в день в течение 10—14 дней; пимекролимус (1% крем) — 1 раз в день; пиритион цинк активированный (0,2% крем или аэрозоль) 1—2 раза в день в течение 14 дней. Кроме того, все пациенты контрольной группы получали антигистаминные препараты — лоратадин либо эбастин по 1 таблетке 1 раз в день в течение 14 дней, системную гипосенсибилизирующую терапию — тиосульфат натрия (30% раствор 10,0 мл внутривенно), либо магния сульфат (25% раствор 5,0 мл внутримышечно) через день, № 10—14; седативные средства — глицин 100 мг 2 раза в день либо настойку валерианы 20—30 капель 2—3 раза в день, в течение 28 дней. По индивидуальным показаниям назначали транквилизаторы — бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 0,5 мг 1 раз в день; антидепрессанты — amitриптилин 25 мг на ночь.

Построенное в рамках программы сравнительных клинических испытаний эффективности лечения больных АД средствами линии «Айсида» и традиционными схемами терапии с применением средств базового ухода, данное исследование осуществлялось с использованием следующих критериев эффективности терапии:

1. Влияние используемых средств терапии на выраженность основных клинических признаков патологического процесса (критерий 1).
2. Глобальная оценка терапевтического эффекта (ГОТЭ; критерий 2).
3. Частота возникновения побочных эффектов терапии (критерий 3).

4. Качество жизни пациентов (ДИКЖ; критерий 4).

5. Потребительские свойства препарата (критерий 5).

Работа выполнялась в течение 2009—2010 гг. сотрудниками Северо-Западного центра лазерной хирургии кожи на базе кафедры кожных и венерических болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.

Критерии включения/исключения.

От участия в испытаниях были отстранены лица с заболеваниями и состояниями, способными оказать влияние на результат исследования. К их числу были отнесены больные с наличием:

- психосоматических нарушений;
- тяжелой соматической патологии с выраженной симптоматикой поражения основных систем жизнедеятельности;
- сахарного диабета, других системных, наследственных и онкологических заболеваний;
- острых и хронических инфекционных (паразитарных) заболеваний различной этиологии, включая венерические, сексуально-трансмиссивные заболевания, в том числе и ВИЧ-инфекции;
- беременные, кормящие грудью матери;
- пациенты с индивидуальной непереносимостью отдельных компонентов, входящих в препараты, используемые в исследовании;
- пациенты, ранее принимавшие участие в аналогичных исследованиях либо параллельно участвующие в других клинических исследованиях.

При анализе результатов испытаний не учитывали некорректные наблюдения, выполненные с нарушениями заявленных условий исследования: досрочное прекращение участия в исследовании по объективным и субъективным причинам: отказ от выполнения либо недобросовестное выполнение медицинских рекомендаций; несанкционированное использование не предусмотренных программой исследования медицинских препаратов и методов терапии.

Критериями включения в программу клинических испытаний являлось:

- добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- наличие подтвержденного ранее диагноза АД;
- возраст от 21 года до 59 лет включительно;
- соблюдение оговоренных условий испытания, подразумевающих под собой неукоснительное выполнение медицинских рекомендаций и продолжение участия в исследовании вплоть до его завершения.

Эффективность лечения определяли по балльной системе на основании динамики жалоб, симптомов, степени выраженности клинических признаков (оцениваемых в соответствии с общепризнанными шкалами и индексами, применяемыми для каждой нозо-

логической формы заболевания), результатов анализа переносимости терапии. Заключительная оценка осуществлялась на 28-е сутки от начала лечения.

Объективными критериями терапевтической эффективности лечения в группах сравнения являлись следующие специфические и неспецифические показатели:

1) динамика регресса симптомов заболевания, оцениваемая на основании расчета дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), суть которого заключается в индексации степени выраженности каждого из 9 основных симптомов дерматоза (эритемы, отека, мокнутия, лихенификации, папул, сухости, шелушения, трещин, зуда) по 4-балльной шкале (0 — отсутствие симптома, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — значительная выраженность симптома). У каждого больного рассчитывали общую сумму баллов выраженности симптомов, которую оценивали в 1, 7, 14 и на 28-е сутки наблюдения;

2) динамика распространенности и тяжести кожного процесса (SCORAD). Контрольные точки — 1, 14 и 28-е сутки наблюдения;

3) глобальная оценка терапевтического эффекта (ГОТЭ, вариант адаптации, применительно к условиям данного исследования) — оценка результатов лечения в группах сравнения по числу пациентов, достигших:

- клинического выздоровления (отличный результат лечения — уменьшение выраженности клинических признаков заболевания на 75% и более от исходного уровня);
- значительного улучшения (хороший результат лечения — уменьшение выраженности клинических признаков заболевания на 50%—75% от исходного уровня);
- улучшения (удовлетворительный результат лечения — уменьшение выраженности клинических признаков заболевания на 25—50% от исходного уровня);
- а также больных, у которых эффект отсутствовал (неудовлетворительный результат лечения — уменьшение выраженности клинических признаков заболевания менее чем на 25% от исходного уровня). Для оценки достоверности различий при статистической обработке данных использовался метод ранжирования: отличный резуль-

тат — 3 балла, хороший результат — 2 балла, удовлетворительный результат — 1 балл, неудовлетворительный результат — 0 баллов. Контрольная точка оценки — 28-е сутки наблюдения;

4) частота развития нежелательных побочных эффектов лечения, на основании чего производилась сравнительная оценка безопасности и переносимости средств «Айсида» и традиционных средств наружной терапии;

5) динамика показателя (индекса) степени выраженности зуда, рассчитываемого по 10-балльной шкале (Visual Analogue Scale — VAS) — наиболее постоянного признака, характерного для данного дерматоза. Менее 2 баллов — недостоверные и неспецифические проявления признака, более 2 (3—5) баллов — слабый, более 5 (6—8) баллов — умеренный, более 8 (9—10) баллов — тяжелый зуд;

6) изменения в оценке качества жизни на основании динамики индекса DLQI — Dermatology Life Quality Index (Finlay A., Khan G., 1994). Оценка проводилась в 1 и на 28-е сутки наблюдения;

7) оценка результатов и качества лечения представителями групп сравнения, анализ потребительских свойств и реакции пациентов на изучаемый препарат. Контрольная точка оценки — 28-е сутки наблюдения.

Значимых различий исходных величин клинических показателей, а также существенных расхождений в оценке качества жизни до лечения у представителей обеих групп не отмечено ($p > 0,05$; табл. 1).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного лечения у большинства больных вне зависимости от применяемого метода терапии отмечалась положительная динамика клинических симптомов заболевания. Различия показателей тяжести и распространенности кожного процесса в исходной и конечной точках наблюдения были статистически значимы. Однако темпы снижения оцениваемых показателей в группах сравнения были различными (см. табл. 2). В контрольной группе уменьшение основных симптомов АД (количества высыпаний, интенсивности эритемы, выраженности отека, сухости кожи и пр.) было достоверным уже к 7-му дню терапии (ДИШС на 2-е сутки лечения равнялся $7,80 \pm 1,62$, против $12,68 \pm 2,96$ в исходной точке наблюдения; $p < 0,05$). В основной

Таблица 1

Сравнительная оценка распространенности тяжести и клинических проявлений кожного процесса у больных АД до лечения

Показатель/индекс	1-я группа (основная; n = 28)	2-я группа (контрольная; n = 26)
SCORAD	41,74 ± 9,32	44,16 ± 8,80
VAS	6,67 ± 2,09	7,13 ± 1,40
DLQI	18,70 ± 3,09	19,84 ± 4,17
ДИШС	13,75 ± 2,73	12,68 ± 2,96

Таблица 2

Сравнительная динамика клинических показателей патологического процесса в процессе терапии больных АД

Показатель / индекс	1-я группа (основная; n = 28)				2-я группа (контрольная; n = 26)			
	контрольные точки наблюдения							
	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	28-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	28-е сутки
ДИШС	13,75 ± 2,73	10,32 ± 2,84	7,22 ± 2,09*	3,70 ± 1,59*	12,68 ± 2,96	7,80 ± 1,62*	4,70 ± 1,11*	2,82 ± 1,04*
SCORAD	41,74 ± 9,32	—	15,66 ± 4,52*#	8,13 ± 1,89*	44,16 ± 8,80	—	9,97 ± 1,10*#	7,57 ± 1,04*
VAS	6,67 ± 2,09	5,58 ± 0,93	2,56 ± 1,37*	0,53 ± 0,40*#	7,13 ± 1,40	3,21 ± 1,08*	2,19 ± 0,52*	1,58 ± 0,37*#
DLQI	18,70 ± 3,09	—	—	4,69 ± 1,27*#	19,84 ± 4,17	—	—	7,78 ± 1,07*#

Примечание. * В границах 95% доверительного интервала, внутривыводные различия показателей относительно исходного значения статистически значимы ($p < 0,05$). # В границах 95% доверительного интервала, межгрупповые различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

же группе статистически значимое снижение величины данного показателя отмечалось лишь после 2 нед. лечения. Более отчетливая, нежели в основной группе наблюдения, динамика индекса SCORAD в контрольной группе (существенное снижение его средних значений и статистически значимые межгрупповые различия показателей на 14-е сутки наблюдения) свидетельствует о некоторых преимуществах традиционной терапии перед препаратом «Айсида», а именно: меньших сроках, необходимых для купирования манифестных симптомов патологического процесса. Вместе с тем отсутствие достоверных межгрупповых различий индексов ДИШС и SCORAD в конце наблюдений является свидетельством одинаковой эффективности применения средств традиционной терапии и препарата «Айсида» при более длительных сроках лечения.

Субъективная оценка эффективности лечения, основанная на анализе динамики показателя тяжести зуда (VAS) и изменении качества жизни (DLQI), выявила вполне определенные различия влияния использованных методов терапии на физическую, психическую и социальную адаптацию больных. Несмотря на более высокие темпы снижения интенсивности зуда у больных 2-й группы, индекс которого у них уже на 7-й день лечения был достоверно меньшим, чем в начале исследования ($3,21 \pm 1,08$ балла против $7,13 \pm 1,40$ балла; $p < 0,05$), в конце курса терапии величина данного показателя была статистически значимо более низкой у пациентов 1-й группы наблюдения ($0,53 \pm 0,40$ балла против $1,58 \pm 0,37$ балла во 2-й группе; $p < 0,05$).

Анализ качества жизни после лечения позволил выявить значимые различия величин данного показателя в группах сравнения.

Несмотря на то что динамика снижения ДИКЖ после лечения в обеих группах была достоверной ($p < 0,05$), в основной группе наблюдения величина данного параметра на 28-е сутки наблюдения оказалась значимо более низкой, чем в контрольной группе ($4,69 \pm 1,27$ против $7,78 \pm 1,07$ балла; $p < 0,05$).

Относительное снижение средней величины индекса качества жизни в 1-й группе составило 74,9%, в то время как во 2-й группе — лишь 60,8%.

Анализ степени риска возникновения побочных эффектов при использовании традиционных средств лечения АД показал, что более чем у 1/3 (38,5%) больных традиционная терапия сопровождалась развитием тех или иных нежелательных реакций со стороны кожных покровов. Причем большая их часть обусловлена применением топических кортикостероидов (табл. 3). В то же время в основной группе наблюдения лишь у 1 (3,6%) пациента в начале лечения были отмечены незначительные явления раздражения кожи, спонтанно купировавшиеся без использования дополнительных средств. Помимо демонстрации высокого профиля безопасности и хорошей переносимости изучаемого препарата данное наблюдение свидетельствует о низком уровне его аллергенности, что особенно важно, принимая во внимание особенности патогенеза АД.

Анализ результатов лечения больных АД свидетельствует об адекватности и достаточно высокой эффективности обоих вариантов терапии (табл. 4). Основанием для такого заключения является отсутствие в обеих группах наблюдения случаев констатации неудовлетворительных результатов и приблизительно равная величина среднего показателя эффективности терапии — 2,6 и 2,7 балла в 1 и 2-й группах соответственно. Вместе с тем в контрольной группе наблюдения доля лиц, у которых достигнут отличный результат (клиническое выздоровление), оказалась существенно выше, чем в основной группе (76,9% против 67,9%). При отсутствии достоверных различий показателей ДИШС и SCORAD (см. табл. 2) этот факт может быть интерпретирован как признак относительного преимущества традиционной терапии перед лечением препаратом «Айсида».

Однако субъективная оценка результатов терапии, данная участниками сравнительных испытаний, во многом не совпала с объективной оценкой (табл. 5).

Таблица 3

Сравнительная оценка безопасности и переносимости лечения больных АД (частота развития нежелательных побочных эффектов терапии)

Показатель	1-я группа (n = 28)		2-я группа (n = 26)	
	абс.	%	абс.	%
Атрофия	0	0,0	1	3,8
Боль, покалывание	0	0,0	1	3,8
Телеангиэктазии	0	0,0	1	3,8
Появление свежих папул	0	0,0	2	7,7
Эритема	0	0,0	2	7,7
Аллергические реакции	0	0,0	2	7,7
Индивидуальная непереносимость	1	3,6	1	3,8
Всего	1	3,6	10	38,5

Таблица 4

Глобальная оценка терапевтической эффективности (ГОТЭ) изучаемых методов лечения больных АД

Показатель эффективности лечения	1-я группа (n = 28)		2-я группа (n = 26)	
	абс.	%	абс.	%
Отличный результат (3 балла)	19	67,9	20	76,9
Хороший результат (2 балла)	7	25,0	5	19,2
Удовлетворительный результат (1 балл)	2	7,1	1	3,9
Неудовлетворительный результат (0 баллов)	0	0,0	0	0,0
Средний балл	2,6		2,7	

Таблица 5

Сравнительная оценка качества лечения больными

Субъективные замечания	1-я группа (n = 28)		2-я группа (n = 26)	
	+	-	+	-
Наличие побочных эффектов	1 (3,6%)	26 (96,4%)	10 (38,5%)	16 (61,5%)
Удобство применения	25 (89,3%)	3 (10,7%)	9 (34,6%)	17 (65,4%)
Наличие дополнительных пожеланий	2 (7,1%)	26 (92,9%)	18 (69,2%)	8 (30,8%)
Удовлетворенность результатами терапии	23 (82,1%)	5 (17,9%)	16 (61,5%)	10 (38,5%)
Готовность к продолжению терапии	24 (85,7%)	4 (14,3%)	13 (50,0%)	13 (50,0%)

Пациенты контрольной группы значительно реже, чем больные основной группы наблюдения (61,5 против 82,1%), выражали удовлетворенность результатами терапии. В то же время они значительно чаще (69,2 против 7,1%) имели дополнительные пожелания и существенно реже (50,0 против 85,7%) демонстрировали дальнейшую готовность к выполнению прежнего объема терапевтических мероприятий, мотивируя свое отрицательное решение

сложностью соблюдения режима, профессиональной занятостью, наличием побочных эффектов, материальной несостоятельностью и пр.

Таким образом, сравнительный анализ результатов применения стандартных схем лечения и наружной терапии с использованием препаратов линии «Айсида» у больных с АД по изучаемым параметрам эффективности и безопасности позволяет дать положительную оценку данного лечебно-космети-

ческого средства в терапии этой нозологической формы хронического дерматоза. Хорошие показатели переносимости и удобство в использовании позволяют считать применение препаратов «Айсиды» в лечении легких и среднетяжелых форм АД обоснованным и целесообразным.

Литература

1. Хаитов Р.М., Кубанова А.А., редакторы. Атопический дерматит. Рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту. М., 2002.
2. Короткий Н.Г. Атопический дерматит у детей: Руководство для врачей. Тверь, 2003.
3. Союз педиатров России. Международный фонд охраны матери и ребенка. Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика». М., 2001.
4. Холодилова Н.А., Монахов К.Н. Использование средств базового ухода за кожей у пациентов с нарушением кожного барьера. Рос. журн. кож. и вен. бол. 2009; 6: 68—69.
5. Глядко В.В., Масюкова С.А., Гайворонский Д.А., Санакоева Э.Г. Новые возможности выбора поддерживающей наружной терапии при алергодерматозах и сухой чувствительной коже. Рос. журн. кож. и вен. бол. 2009; 5: 30—35.
6. Fluhr J.W., Elias P.M. Exogenous Dermatol 2002; 1, (4):163—175.

Внимание! Инновация!



АЙСИДА®

Новая линия липосомальной косметики на основе **лечебного компонента АСД***.

«АЙСИДА®» рекомендована для регулярной профилактики обострений атопического дерматита, экземы и псориаза.

NEW!



**При экземе, дерматите -
всегда Айсиды на защите!**

**НЕ применять
во время обострений!!!**

ПРОДАЕТСЯ ТОЛЬКО В АПТЕКАХ

Телефон горячей линии: **8-800-555-8-800** (звонки по России бесплатно).
Закажите по телефону или на сайте www.aicida.ru

*АСД (Антисептик Стимулятор Дорогова) Рег. удостоверение № 77.99.03.915.Д.014251.12.09 от 01.12.2009 г.

на правах рекламы

НАРУЖНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: КРИТЕРИИ ВЫБОРА С ПОЗИЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Т.А. БЕЛОУСОВА, М.В. ГОРЯЧКИНА

External glucocorticosteroids: selection criteria in terms of efficacy and safety

Т.А. BELOUSOVA, M.V. GORYASHKINA

Об авторах:

Т.А. Белоусова — доцент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.

М.В. Горячкина — сотрудник лаборатории по изучению репаративных процессов в коже

НИИ молекулярной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.

Обсуждаются механизмы действия, показания к применению и побочные эффекты наружных глюкокортикостероидных препаратов. Рассматриваются фармакологические и фармакокинетические свойства флутиказона пропионата — эффективного наружного глюкокортикоида с высоким уровнем безопасности и хорошими косметическими свойствами. Приводятся данные контролируемых отечественных и зарубежных исследований эффективности и безопасности применения флутиказона пропионата в терапии псориаза, атопического дерматита и экземы.

Ключевые слова: наружные глюкокортикостероиды, флутиказона пропионат, Кутивейт, наружное лечение псориаза, атопического дерматита, экземы.

The article describes mechanisms of action as well as indications and adverse effects of topical glucocorticosteroids. It examines the pharmacological and pharmacokinetic properties of fluticasone propionate, an efficient external glucocorticosteroid having a high safety level and good cosmetic properties. The data of controlled Russian and international studies of the efficacy and safety of fluticasone propionate for the treatment of psoriasis, atopic dermatitis and eczema.

Key words: external glucocorticosteroids, fluticasone propionate, Cutivate, topical treatment of psoriasis, atopic dermatitis and eczema.

Глюкокортикостероиды (ГКС) для местного применения, несмотря на свой более чем полувековой период использования в дерматологии, и по сей день остаются самыми востребованными препаратами для лечения многих дерматозов. Уникальность этих лекарств обусловлена их активным противовоспалительным, противоаллергическим, иммуносупрессивным и антипролиферативным действием, т. е. непосредственным воздействием на основные патогенетические механизмы, лежащие в основе большинства кожных заболеваний.

Гидрокортизон, исторически первый кортикостероид, использованный в клинической практике, впоследствии стал стандартом для сравнения силы действия глюкокортикоидов, своего рода эталоном терапевтической активности. Однако его применение в наружной терапии дерматозов во многих случаях не давало выраженного терапевтического эффекта. Поэтому естественно, что самой дерматологической практикой был поставлен вопрос о необ-

ходимости создания новых лекарственных стероидных препаратов, обладающих более высокой терапевтической эффективностью.

Критерии выбора наружного глюкокортикостероида

Модификация природной молекулы гидрокортизона путем введения атомов фтора или хлора (галогенов) и ее этерификация значительно повысили активность наружных ГКС. Согласно Европейской классификации современные кортикостероиды для местного применения по эффективности разделяются на 4 класса: слабые, умеренные, сильные и очень сильные. Появление в клинической практике высокоактивных топических стероидов, казалось бы, должно решить огромное количество проблем, связанных с лечением большинства дерматологических заболеваний. Однако повышение терапевтической эффективности препаратов путем введения в молекулу кортикостероида фтора или хлора может сопровождаться увеличением числа и выраженности побочных эффектов, особенно при нерациональном, бесконтрольном их применении. Для оказания местного фармакологического эффекта кортикосте-

роиды должны проникнуть из лекарственной формы в эпидермис и дерму. Скорость этого проникновения зависит от липофильности самого кортикостероида. Чем выше липофильность стероида, тем в большей концентрации он накапливается в клетках кожи и тем медленнее выводится из них в кровь.

Из-за «загруженности» молекулы кортикостероида дополнительными «усилителями» препараты дольше задерживаются в эпидермисе. Поэтому при их использовании чаще наблюдаются местные побочные эффекты: атрофия кожи, телеангиэктазии, активация локальной инфекции (микробной, грибковой, вирусной), развитие розацеаподобного дерматита, стероидных угрей, гипертрихоза. Возможен также реактивный дерматит, обусловленный так называемым синдромом отмены. А если учесть, что топические кортикостероидные препараты чаще всего применяются при хронических дерматозах, таких как псориаз, экзема, атопический дерматит и др., становится очевидным, что необходимое длительное использование данных средств чревато неизбежным развитием указанных нежелательных явлений. Важным негативным действием длительного применения глюкокортикоидов является подавление синтеза глюкозаминогликанов, коллагена и эластина, исчезновение в эпидермисе клеток Лангерганса, а в дерме — тучных клеток, подавление функционирования системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники. Однако системные побочные эффекты при использовании наружных средств, как правило, возникают редко, даже при длительном применении на больших поверхностях [1].

Тем не менее очевидно, что без наружных ГКС современная медицина уже не обойдется, и главной задачей ученых стало создание препаратов с наименьшим риском возникновения побочных эффек-

тов при сохранении их высокой эффективности. В идеале препарат должен обладать высокой активностью и не вызывать местных и системных побочных реакций. Долгое время существовала точка зрения, согласно которой невозможно отделить побочные эффекты кортикостероидов от положительных, т. е. создать высокоэффективный топический ГКС, лишенный нежелательных действий на организм. Новые данные о молекулярных механизмах рецепторопосредуемых эффектов стероидных гормонов и особенностях фармакокинетики, полученные в последнее десятилетие, привели к созданию ГКС флутиказона пропионата (ФП) со значительно сниженным риском развития побочных эффектов при сохранении высокой эффективности.

Фармакологические и фармакокинетические свойства флутиказона пропионата

Флутиказона пропионат (рис. 1) является синтетическим фторметилированным андростаном 17 β -карботиоаном и классифицируется как наружный ГКС сильной активности. Его химическая формула содержит два атома фтора в положениях 6 и 9 и дополнена α -метилгруппой в положении 16. Двойная этерификация в положении 17 пропионовой группой и 20-фторированным тиоэфиром, названным карботиоатом, свободная углерод-21-гидроксильная группа значительно увеличили липофильность молекулы ГКС, что обеспечило активное накопление и длительное сохранение препарата в коже. Липофильность кортикостероидов, содержащих свободную углерод-21-гидроксильную группу, коррелирует со сродством к глюкокортикоидным рецепторам. Повышение интенсивности связывания ГКС с глюкокортикоидными рецепторами и увеличение времени полужизни данного комплекса приводят к повышению противовоспалительной активности [2].

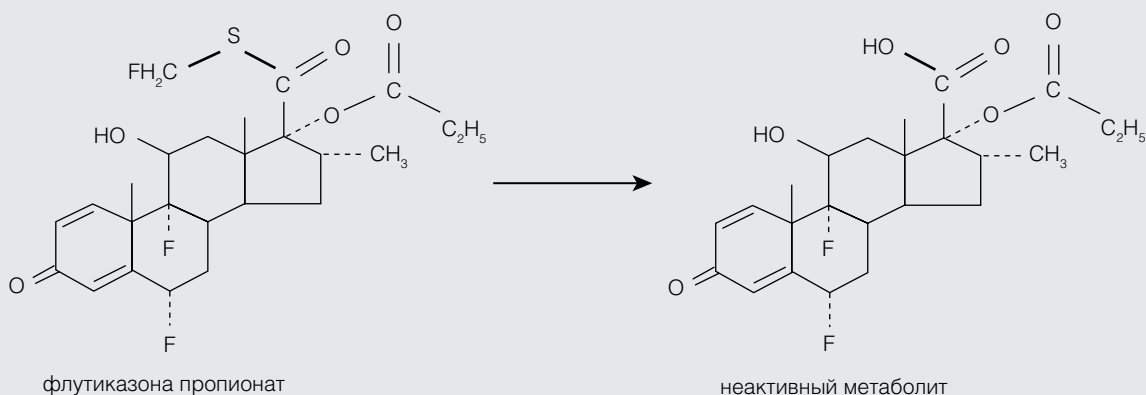


Рис. 1. Химическая структура молекулы ФП и его неактивного метаболита карбоновой кислоты

Работы по исследованию кинетики связывания и использование конкурентных тестов показали, что ФП связывается с глюкокортикоидными рецепторами быстрее (высокая константа скорости связывания), чем некоторые другие ГКС. Более того, образующийся в результате связывания комплекс флутиказона пропионат — рецептор диссоциирует более медленно (низкая константа скорости диссоциации) и, следовательно, обладает более длительным периодом полужизни (10,5 ч.), чем другие комплексы кортикостероид — рецептор (0,5—9 ч.). В репрезентативном исследовании, в котором применялись конкурентные тесты с использованием ткани легких, ФП показал более высокое относительное сродство к глюкокортикоидным рецепторам по сравнению с другими 32 кортикостероидами. Кроме того, ФП обладает высокой селективностью по отношению к рецепторам и низкой активностью (или вообще неактивен) по отношению к рецепторам андрогена, эстрогена, прогестерона или минералокортикоидов. Первичный метаболит ФП обладает очень низким сродством к глюкокортикоидным рецепторам (или вообще им не обладает) [3].

Результаты исследования *in vitro* с использованием гомогенатов кожи человека подтверждают, что ФП не метаболизируется в коже. Большая часть радиоактивности (73%) была обнаружена на поверхности, куда наносили препарат, менее 1% было обнаружено в коже и около 5% абсорбировалось через кожу. Абсорбция с поверхности кожи продолжалась в течение всего срока исследования, что указывает на длительное время присутствия препарата в месте нанесения. Обе формы препарата имели одинаково низкий уровень чрескожной абсорбции [4].

Эффекты взаимодействия ФП с глюкокортикоидными рецепторами изучены на молекулярно-генетическом уровне. Комплекс ФП — глюкокортикоидный рецептор регулирует эффекты факторов транскрипции, таких как активирующий протеин (AP-1) и ядерный фактор κВ. Как и другие ГКС, ФП является антагонистом эффектов AP-1 и ядерного фактора κВ, которые принимают участие в активации провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1α, интерлейкин-1β. Торможением активности этих факторов обеспечиваются противовоспалительный, иммуносупрессивный и антимитотический эффекты ФП при лечении псориаза, атопического дерматита и экземы. Активность препарата проявляется регуляцией синтеза липопротейна 1 и p11-калпастинообразующего белка, которые принимают участие в подавлении высвобождения арахидоновой кислоты. В частности, липопротейн 1 ингибирует фосфолипазу A2, уменьшая количество выделяемой арахидоновой кислоты, синтезируемой фосфолипидами [5].

На клеточном уровне полезные эффекты ФП проявляются в активном воздействии на воспаление и гиперпролиферацию путем уменьшения

воспалительной инфильтрации эндотелиальными клетками и лейкоцитами и ингибирования эндотелиально-лейкоцитарной адгезии. В исследованиях *in vitro* обнаружено, что ФП действует как супрессор, угнетая активацию нейтрофилов и ингибируя воспаление, обусловленное повреждением соединительной ткани нейтрофилами. ФП снижает пролиферацию и увеличивает апоптоз Т-клеток, ингибирует активацию интерлейкина-2 и Т-клеточного фактора роста [6].

Известно, что вазоконстрикторное действие наружных ГКС тесно соотносится с их противовоспалительным эффектом. При изучении сосудосуживающего действия ФП в сравнении с другими топическими стероидами оказалось, что он в 10 раз превосходит по активности триамцинолона ацетонид и флуоцинолона ацетонид, а также в 3 раза более активен, чем беклометазона-17-дипропионат. В то же время он эквивалентен по активности мометазона фууроату и занимает промежуточное положение между менее активным бетаметазона-17-валератом и более активным клобетазола-17-пропионатом. Хотя ФП в вазоконстрикторных тестах демонстрирует более высокую активность по сравнению с другими ГКС со сходным потенциалом, в исследованиях, проведенных у пациентов и здоровых добровольцев, он показал более низкую способность вызывать подавление системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники. Это объясняется высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам, высокой липофильностью, а также тем, что то небольшое количество препарата, которое абсорбируется через кожу, быстро и почти полностью метаболизируется до неактивных производных карбоновой кислоты (т. е. препарат обладает низкой системной биодоступностью) [7].

Установлено, что ФП оказывает незначительное атрофогенное действие на кожу. У 40 здоровых добровольцев исследования с использованием А-метода ультразвукового сканирования показали, что применение 0,05% крема флутиказона пропионата вызывало лишь небольшое (около 3%) истончение кожи по сравнению с исходным уровнем. Этот эффект не зависел от продолжительности лечения (2, 4, 6 или 8 нед.) и был обратимым: в течение 2—4 нед. после прекращения лечения толщина кожи восстанавливалась. Небольшое истончение кожи, обнаруженное при использовании ФП, дает ему преимущество по сравнению с аналогичными по активности кортикостероидами, такими как гидрокортизона бутират, бетаметазона валерат, клобетазола пропионат и клобетазола бутират. На этом основании Британский национальный формуляр (British National Formulary — BNF) классифицирует флутиказона пропионат как высокоактивный ГКС с улучшенным профилем переносимости, что соответствует критериям так называемого «мягкого стероида» [8].

Выбор основы, в которой кортикостероид доставляется к месту назначения, является важным моментом, так как основа влияет на клиническую активность (высвобождение и абсорбцию) кортикостероида. При слепом исследовании внешний вид, косметическая привлекательность и физико-химические свойства крема флутиказона пропионата были оценены более высоко по сравнению с кремами бетаметазона валерата, флуоцинонида, триамцинолона ацетонида и мометазона фуруата. Эластичность (твердость), липкость, наличие крупинок, цвет, запах, гомогенность (разделение на фазы), pH и потеря массы в результате хранения оценивались субъективно и объективно (последние 3 параметра). ФП получил самые высокие баллы из возможных по каждому из оцениваемых параметров [2, 7].

Флутиказона пропионат в терапии псориаза, экземы и атопического дерматита

Топические ГКС относятся к препаратам базовой терапии, которые наиболее широко используются для лечения пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом. Их используют как для быстрого купирования рецидива, так и для длительной поддерживающей терапии, чтобы предотвратить повторное обострение заболевания. Выбор конкретного препарата определяется выраженностью воспалительного процесса, локализацией дерматоза, возрастом пациента, а также местной и системной безопасностью глюкокортикостероида. Цель лечения хронических дерматозов — сдерживание распространения высыпаний, уменьшение тяжести клинических проявлений заболевания, повышение качества жизни пациентов. При неадекватном лечении хронические дерматозы могут оказывать огромное негативное воздействие на качество жизни

пациентов и играть решающую роль в выборе одежды, профессии, установлении межличностных отношений, устройстве личной жизни, проведении досуга и в конечном итоге при длительном, изматывающем течении заболевания могут снижать чувство самоуважения и самооценку больного.

Наиболее подходящий кортикостероид должен обладать оптимальным балансом между выраженной терапевтической эффективностью и адекватной переносимостью. Как правило, применение более активных препаратов ассоциируется с развитием более выраженных местных и системных побочных эффектов. Однако к настоящему времени созданы препараты, которые обладают высокой активностью именно в месте нанесения и быстро превращаются в неактивные метаболиты, как только попадают в системный кровоток. К таким глюкокортикостероидам относится ФП. Он обладает высокой местной активностью, однако при гидролизе до 17-карбоновой кислоты становится почти неактивным. Во всех испытаниях, проводившихся у пациентов и здоровых добровольцев, применение ФП ассоциировалось с небольшим числом местных неблагоприятных явлений и отсутствием подавления системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники. Основа, которая используется для изготовления крема ФП, обладает преимуществами по сравнению с основами других кортикостероидов. Как и в случае назначения других ГКС, чем меньше продолжительность воздействия стероидов на организм, тем лучше. Как показали исследования, эффективность применения ФП один раз в день соизмерима с таковой при использовании препарата два раза в день, что создает преимущества для пациентов с дерматозами, требующими длительного курса лечения. Режим нанесения препарата 1 раз в день более удо-



а



б

Рис. 2. Себорейная экзема с локализацией высыпаний в области заушной складки до лечения: а — до лечения; б — через 2,5 нед. лечения кремом Кутивейт

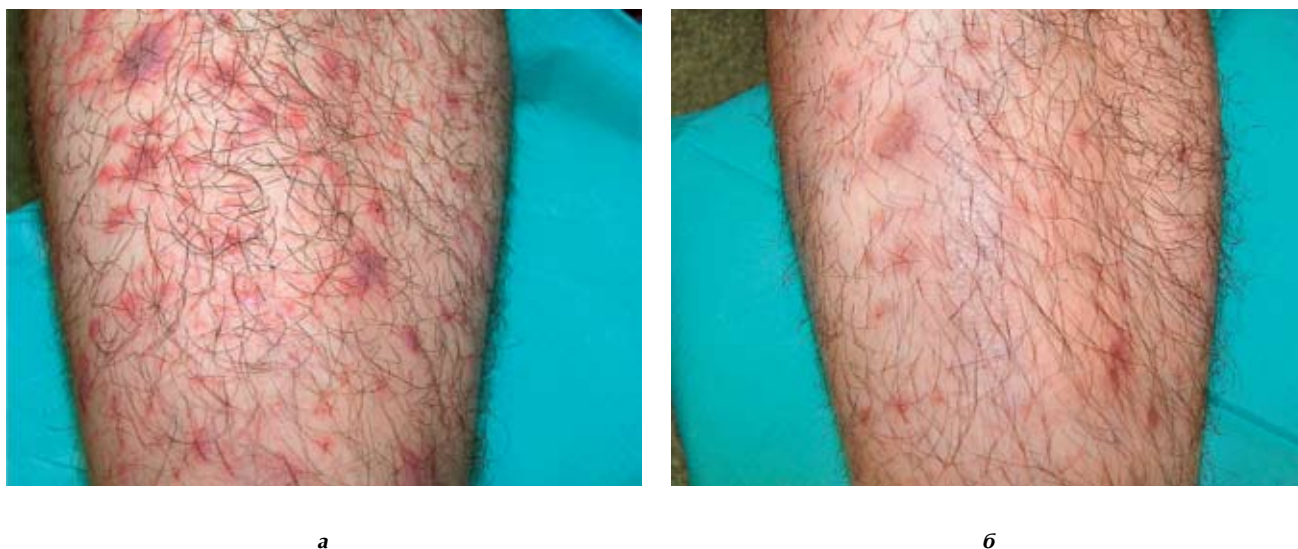


Рис. 3. Красный плоский лишай с локализацией высыпаний в области передней поверхности голени: а — до лечения; б — через 3 нед. после лечения мазью Кутивейт

бен и экономичен, чем при применении лекарства несколько раз в день. Одноразовый режим имеет дополнительные преимущества, так как улучшается комплаентность пациентов (приверженность пациентов тому или иному виду препарата или терапии) и уменьшаются побочные эффекты. Следовательно, такой режим может использоваться у пациентов, которым требуется длительная поддерживающая терапия [9].

В исследовании, проведенном у 125 больных среднетяжелым псориазом, при трехнедельном применении было доказано превосходство 0,05% крема ФП над 0,1% кремом гидрокортизона бутирата. После окончания терапии полный регресс высыпаний был отмечен у 78% пациентов, применявших 0,05% крем ФП, против 68% — в группе пациентов, применявших 0,1% крем гидрокортизона бутирата [10].

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании у 113 мужчин и женщин со среднетяжелым и тяжелым псориазом проведено сравнение эффективности применения 0,005% мази ФП и 0,1% мази гидрокортизона бутирата, назначаемых дважды в день. У большинства пациентов заболевание имело длительное течение, псориазические высыпания поражали в среднем 17% поверхности кожи. В этой торпидной к лечению группе больных была установлена более высокая терапевтическая эффективность 0,005% мази ФП по сравнению с 0,1% мазью гидрокортизона бутирата. ФП продемонстрировал более быстрое начало действия в зоне воспаления. После 1 нед. терапии активно регрессировали шелушение и инфильтрация псориазических бляшек, эритема исчезала в конце 2-й недели лечения. Полный регресс высыпаний, значительное улучшение и улучшение были достиг-

нуты у 72% пациентов, применявших 0,005% мазь ФП, и 68% пациентов, использовавших 0,1% мазь гидрокортизона бутирата [11].

Сравнение применения в лечении больных псориазом 0,005% мази ФП с сильным ГКС бетаметазона-17,21-дипропионатом в виде 0,05% мази не выявило значительных различий в эффективности и переносимости препаратов. Данный факт очень важен, так как при использовании ФП наблюдается более низкий риск развития локальных и системных побочных эффектов; препарат обладает благоприятным профилем безопасности в лечении стероидчувствительных дерматозов, особенно характеризующихся рецидивирующим течением, таких как псориаз. В ряде работ при лечении ФП отмечен также низкий риск развития нежелательных эффектов в наиболее чувствительных областях кожи — в области лица и складок. В остром периоде псориаза 0,005% мазь ФП применялась дважды в день в течение 2 нед. Затем 8 нед. в качестве поддерживающей терапии 1 раз в день с постепенным снижением (нисходящий режим) кратности применения до двух, следующих друг за другом, дней в неделю. У большинства пациентов улучшение сохранялось более 71 дня наблюдения. Ни у одного из пациентов не было выявлено признаков атрофии кожи и телеангиэктазий. Частота рецидивов в области лица и складок была низкая, значительно ниже, чем на других участках тела [12, 13].

Топические ГКС являются препаратами первой линии в терапии экземы. При лечении больных с умеренно выраженными и тяжелыми проявлениями экзематозного процесса показана более высокая эффективность применения 0,05% крема ФП по сравнению с 0,1% кремом гидрокортизона бути-

рата и сходная клиническая эффективность с 0,05% мазью бетаметазона дипропионата. Терапию проводили в течение 4 нед. 2 раза в день, что привело к полному регрессу патологического процесса при хорошей переносимости лечения [14].

Многие врачи являются противниками назначения сильных ГКС в качестве длительной терапии экземы и атопического дерматита (АД) на область кожи лица и складок, так как эти зоны более чувствительны к действию глюкокортикостероидных препаратов из-за более тонкого эпидермиса и гиподермы, сильной васкуляризации и иннервации, большей проницаемости кожи и плотности кортикостероидных рецепторов. В исследованиях *in vitro* при применении 0,005% мази ФП в области века был обнаружен низкий риск развития побочных эффектов со стороны кожи, таким образом, было подтверждено, что ФП может являться препаратом выбора в терапии дерматозов, локализующихся на лице и в интертригинозных зонах [15, 16].

М.Н. Тап и соавт. провели длительное открытое исследование эффективности и безопасности применения 0,005% мази ФП у 21 взрослого пациента с АД. Препарат применялся по следующей схеме: первые 2 нед. 2 раза в день, далее в течение 8 нед. однократно 2 дня в неделю (следующих один за другим) [17]. У 95% пациентов с локализацией патологического процесса в области лица и складок положительный эффект от терапии наблюдался спустя 2 нед. Более того, в дальнейшем длительность ремиссии у большинства пациентов превышала 71 день, они не отмечали симптомов обострения. Авторами не было выявлено каких-либо побочных эффектов со стороны кожи, таких как атрофия и образование телеангиэктазий. Данное клиническое исследование показало, что аппликация 0,005% мази ФП на кожу век, периорбитальной области, лица и интертригинозных зон является эффективным и безопасным методом лечения больных АД при применении в нисходящем режиме.

В многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что больные экземой и атопическим дерматитом, применявшие ФП 1 раз в день, в отличие от пациентов, получавших лечение 2 раза в день, использовали лишь половину препарата, и при этом достигался сходный эффект. Однако при режиме применения ФП 2 раза в день наблюдалась тенденция к более быстрому наступлению эффекта. Существенное улучшение обычно развивалось в течение 8 дней от начала лечения ФП; зуд, как правило, исчезал быстрее других симптомов. При использовании ФП 1 раз в день нанесение препарата в вечернее время было достоверно более эффективным, чем нанесение утром [18].

В странах Европы, США и Японии АД является наиболее распространенным хроническим заболеванием у детей. «Золотым стандартом» терапии этого дерматоза в детском возрасте является назна-

чение топических ГКС слабой или средней степени активности совместно с эмоллиентами. Последние рассматриваются как необходимое дополнение для достижения спарринг — эффекта, что обеспечивает наибольшую эффективность и безопасность проводимой противовоспалительной терапии наружными ГКС.

В наблюдательном сравнительном исследовании была оценена эффективность и безопасность 0,05% крема ФП и 0,05% крема клобетазола бутирата. В нем принял участие 21 больной АД средней степени тяжести в возрасте от 3 до 8 лет. ФП применяли 1 раз в день, а клобетазола бутират — дважды в день в течение месяца. Лечение переносилось хорошо, побочных эффектов не выявлено. Исследователями отмечена более высокая терапевтическая эффективность ФП по сравнению с клобетазола бутиратом [19].

За рубежом эффективным методом лечения АД у детей является нанесение разведенного топического ГКС с использованием техники влажного обертывания. У 27 детей с рефрактерными формами АД было проведено сравнительное исследование эффективности 0,005% мази ФП и 0,1% мази мометазона фураата, применявшихся под окклюзионную повязку в виде влажного обертывания. Аппликации ГКС проводили 1 раз в день либо без окклюзионной повязки в течение 4 нед., либо по схеме: 2 нед. под окклюзионную повязку, затем — 2 нед. без ее использования. Улучшение кожного процесса наблюдалось на 2-й неделе терапии, причем пациенты, применявшие мази под окклюзионную повязку, демонстрировали более выраженный клинический эффект. Только у 5,5% пациентов, наносивших препараты под окклюзионную повязку, были выявлены нежелательные реакции, что свидетельствует о хорошей переносимости данного метода терапии. Обе мази продемонстрировали одинаковую эффективность лечения АД при использовании метода влажной окклюзии короткими интермиттирующими курсами. У детей с АД благодаря окклюзионному и гидратирующему эффекту этого метода чрескожная абсорбция и системная биоактивность ГКС значительно увеличиваются, что способствует активному регрессу воспалительных изменений и уменьшению сухости кожи [20].

В другом исследовании оценивались эффективность и безопасность применения 0,05% крема ФП в нескольких разведениях (5, 10, 25 и 50%) в течение 2 нед. с использованием метода влажного обертывания. Быстрый регресс патологической симптоматики у детей с АД происходил вне зависимости от степени разведения крема и максимально отмечался в течение 1-й недели лечения. Применение препарата на 2-й неделе привело к незначительному улучшению. Авторы полагают, что у детей с тяжелой формой АД одной недели лечения кремом ФП в разведении 5% под окклюзионную повязку доста-

точно для достижения выраженного клинического эффекта [21].

Недавно проведенные исследования показали эффективность терапевтических подходов с использованием однократного ежедневного применения 0,005% мази ФП в период обострения АД. В последующем к лечению присоединяли эмоллиенты и масляные ванны с сохранением аппликаций ФП дважды в неделю на очаги, склонные к обострению. Благодаря данной терапевтической стратегии риск развития рецидива уменьшался в 2—3 раза, а период ремиссии увеличивался до 16 нед. У больных, получавших плацебо вместе с эмоллиентами, межрецидивный период составлял не более 4 нед. [22, 23].

В крупномасштабном многоцентровом исследовании, включавшем 34% взрослых и 66% детей в возрасте от 3 мес. до 65 лет с умеренным и тяжелым течением АД, были получены данные о высокой клинической эффективности и безопасности использования интермиттирующего режима применения 0,05% крема ФП. Совместно с эмоллиентами лечение данным методом снизило риск развития рецидива в 7 раз у взрослых и в 8 раз у детей, а межрецидивный период превышал 20 нед. В группе сравнения, применявшей плацебо в сочетании с эмоллиентами, период ремиссии составил лишь 4—5 нед. [24].

Другое крупномасштабное рандомизированное двойное слепое исследование с использованием параллельных групп, проведенное у пациентов в возрасте от 12 до 65 лет с АД, показало эффективность и безопасность как 0,05% крема ФП, так и 0,005% мази ФП, применявшихся в одинаковых режимах. Стойкость ремиссии поддерживалась регулярным, дважды в неделю, применением ФП в сочетании с эмоллиентами. При этом форма препарата в виде крема оказалась более эффективной, чем мазевая. Применение 0,05% крема ФП обеспечивало снижение риска развития рецидива в 6 раз, а 0,005% мази ФП — только в 2 раза. При одинаковой выраженности вазоконстрикторного действия обеих форм ФП (крема и мази) независимо от их концентрации мазь оказывала менее выраженное терапевтическое действие, чем крем. Авторы не смогли дать научное объяснение полученным данным [25].

В сравнительном многоцентровом исследовании эффективности крема ФП, 1% гидрокортизонового крема и 0,1% крема гидрокортизона-17-бутирата при лечении больных АД детей в возрасте от 2 до 14 лет как в остром периоде, так и в качестве поддерживающей терапии было показано, что ФП обеспечивает более высокий уровень контроля заболевания. Препараты наносились дважды в день в течение 2—4 нед. до стабилизации патологического процесса. Затем переходили на интермиттирующий режим приме-

нения в сочетании с эмоллиентами и нанесением крема на пораженные области при первых признаках ухудшения (2 раза в день) в течение 12 нед. Оценка эффективности лечения с использованием индекса SCORAD показала, что крем ФП при одинаковой переносимости был значительно более эффективным как в острую фазу заболевания, так и в качестве поддерживающего лечения по сравнению с 1% гидрокортизоновым кремом и 0,1% кремом гидрокортизона-17-бутирата [26].

На кафедре дерматовенерологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова в конце 90-х годов прошлого века было проведено клиническое исследование терапевтической эффективности и переносимости ФП у больных различными острыми и хроническими воспалительными дерматозами. Под наблюдением находились 29 больных (11 женщин и 18 мужчин) в возрасте от 18 до 54 лет. Из них 9 страдали различными видами экземы, 6 — аллергическим дерматитом, 8 — атопическим дерматитом и 6 — псориазом с преимущественной локализацией в области лица и складок. В течение первых 5—7 дней для получения более быстрого противовоспалительного эффекта ФП в виде 0,05% крема или 0,005% мази (в зависимости от выраженности воспалительного процесса) наносили 2 раза в день, а затем переходили на однократное применение препарата. Курс лечения продолжался от 1 до 3 нед. К концу 1-й недели терапии полный регресс высыпаний и зуда наступил у больных аллергическим дерматитом, значительно облегчилось состояние пациентов с другими дерматозами. Полностью исчезли зуд, отечность и везикуляция в очагах АД и экземы, а в очагах псориаза уменьшилась гиперемия и инфильтрация. На 2-й неделе терапии продолжал нарастать терапевтический эффект у большинства наблюдавшихся больных экземой, АД и псориазом с регрессом клинической симптоматики на 40—50%. В конце 3-й недели лечения у 33% больных наступило клиническое выздоровление, у остальных — значительное улучшение и улучшение. Лечение все больные переносили хорошо, побочных явлений не зарегистрировано. Все пациенты отметили хорошие косметические свойства основы ФП, особенно крема, который хорошо распределялся на поверхности кожи, быстро впитывался, не оставлял жирного блеска. Быстрый эффект от лечения кремом и мазью ФП, отсутствие побочных реакций, удобный режим применения 1 раз в день, привлекательность основы способствовали формированию большой приверженности пациентов к этому препарату с последующим предпочтением его другим наружным ГКС. Выгодно отличается ФП от других наружных средств этой группы его относительно низкая стоимость, что, как известно, играет не последнюю роль в мотивации выбора лекарственного препарата пациентом [27].

Заклучение

Таким образом, ФП является эффективным ГКС с высоким уровнем системной и местной безопасности и хорошими косметическими свойствами основы. Фармакоэкономические характеристики препарата существенно отличают его от других аналогов и повышают приверженность к нему пациентов. Он может быть рекомендован для лечения как острых, так и хронических воспалительных стероидчувствительных дерматозов. Удобный режим дозирования (1—2 раза в день), возможность длительного применения без риска развития побочных эффектов даже на высокочувствительных к стероидам зонах кожи позволяют отнести его к разряду «мягкого» ГКС.

Литература

1. Sterry W., Paus R., Burgdorf W. *Dermatology*. Thieme clinical companions. Germany, 2006, p. 596—599.
2. Моисеев С.В. Флютиказона пропионат (Кутивейт) в лечении заболеваний кожи. *Клин. фармакол. и терапия* 1997; 6: 4: 18—20.
3. Shaw R. Pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med* 1994; 88: (Suppl A): 5—8.
4. Lee F.W., Nystrom D.D., Kooce W. Comparison of the percutaneous absorption of fluticasone 17-propionate from cream and ointment formulation in rats. *Parm Res* 1989; 6 Suppl:S106.
5. De Bosscher K., Van den Berghe W. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: Molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* 2003; 24: 488—522.
6. Johson M. Anti-inflammatory properties of fluticasone propionate. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 439—440.
7. Spencer C., Wisman L. Topical fluticasone propionate. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in treatment of dermatological disorders. *BioDrugs* 1997; 7 (4): 318—334.
8. Tan CY, Marks R, Payne P. Comparison of xeroradiographic and ultrasound detection of corticosteroid induced dermal thinning. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 126—128.
9. Roeder M, Schallerb M, Schäfer-Kortingc H.C. Kortinga Safety and Efficacy of Fluticasone Propionate in the Topical Treatment of Skin Diseases *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18: 3—11.
10. James M. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing fluticasone propionate cream, 0.1%, applied twice daily for 4 weeks in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1996; 67: 2—9.
11. Nurnberger FG. A comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and hydrocortisone-17-butyrate ointment, 0.1%, in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1996; 57: 39—44.
12. Roberts DT. Comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0.05%, in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1996; 57: 27—31.
13. Lebwohl MG, Tan MH, Meador SL, Singer G. Limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005% on patients with psoriasis of the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 77—82.
14. Hachem JP, De Paepe K, Vanpee E. et al. Efficacy of topical corticosteroids in nickel-induced contact allergy. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 47—50.
15. Lebwohl M. Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005%, in the treatment of eczema. *Cutis* 1996; 57: 62—68.
16. Tan MH, Lebwohl M, Esser AC, Wei H. The penetration of 0.005% fluticasone propionate ointment in eyelid skin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 392—396.
17. Tan MH, Meador SL, Singer G, Lebwohl MG. An open-label study of the safety and efficacy of limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005% in patients with atopic dermatitis of the face and intertriginous areas. *Int J Dermatol* 2002; 41: 804—809.
18. Tharp MD. A comparison of twice-daily and once-daily administration of fluticasone propionate cream, 0.05%, in the treatment of eczema. *Cutis* 1996; 57: 19.
19. Wolkerstorfer A, Strobos MA, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Fluticasone propionate 0.05% cream once daily versus clobetasone butyrate 0.05% cream twice daily in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 226—231.
20. Pei AY, Chan HH, Ho KM. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 343—348.
21. Wolkerstorfer A, Visser RL, De Waard van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of wet-wrap dressings with severe atopic dermatitis: Influence of corticosteroid dilution. *Br J Dermatol* 2000; 143: 999—1004.
22. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, Parker CA, Multinational Study Group: Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis. *BMJ* 2003; 326: 1367—1373.
23. Hachem JP, De Paepe K, Vanpee E, Kaufman L, Rogiers V, Roseeuw D. Combination therapy improves the recovery of the skin barrier function: An experimental model using a contact allergy patch test combined with TEWL measurements. *Dermatology* 2001; 202: 314—319.
24. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528—537.
25. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ: The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114—1121.
26. Kirkup ME, Birchall NM, Weinberg EG, Helm K, Kennedy CT. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children — Two comparative studies with fluticasone propionate (0.05%) cream. *J Dermatol Treat* 2003; 14: 141—148.
27. Иванов О.Л., Белоусова Т.А. Кутивейт — активный и безопасный топический кортикостероид. Тез. докладов V Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1998: 489.

К ВОПРОСУ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

А.С. ДВОРНИКОВ, Л.С. КРУГЛОВА

Etiology and treatment of circumscribed scleroderma revisited

A.S. DVORNIKOV, L.S. KRUGLOVA

Об авторах:

А.С. Дворников — зам. главного врача по медицинской части КВКД №1 ДЗМ, к.м.н.

Л.С. Круглова — зав. физиотерапевтическим отделением КВКД №1 ДЗМ, д.м.н.

У 30 больных ограниченной склеродермией проведено клинико-лабораторное исследование эффективности применения в комплексной терапии отечественного ферментного препарата лонгидаза. Установлена высокая эффективность лечения данным методом различных клинических форм ограниченной склеродермии. Отмечено положительное влияние комплексной терапии на результаты ультразвукового исследования кожи в очагах поражения и отдельные иммунологические показатели крови.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, лонгидаза.

There was a clinical and laboratory study of the efficacy of complex treatment with Longidaza, a Russian enzyme drug, in 30 patients suffering from circumscribed scleroderma. High efficacy of treatment for different clinical forms of circumscribed scleroderma using this method was proved. A positive effect of the complex therapy on the results of ultrasonic skin examination in the affection foci and individual blood immunology indices was revealed.

Key words: circumscribed scleroderma, Longidaza.

Ограниченная склеродермия (ОС) — серьезная современная медицинская и социальная проблема. Несмотря на отсутствие официальных статистических данных, можно утверждать, что больных ОС становится больше; отмечается также более агрессивное течение болезни [1]. В определенной степени это связано с влиянием таких провоцирующих факторов, как неблагоприятная экологическая обстановка, нерациональная вакцинация, воздействие различных аллергенов, а также несоблюдение норм диспансеризации [2, 3].

Развитие склеродермии сопровождается изменениями в соединительной ткани, сосудистыми повреждениями и иммунными нарушениями [4]. ОС относится к числу дерматозов, в этиологии и патогенезе которых до настоящего времени остается много сложных и нерешенных вопросов. В ряде случаев склеродермия рассматривается как паранеопластический процесс, развивающийся при таких опухолевых заболеваниях, как немелкоклеточный рак легкого, меланома, базально-клеточный рак кожи, различные формы лейкозов, рак молочной железы, рак шейки матки, гепатокарциномы, рак желудка, яичников, почек и предстательной железы [5]. В последние годы интенсивно исследовались взаимосвязи склеродермии с опухолевыми процессами. На се-

годняшний день такая ассоциация подтверждена в многочисленных исследованиях [5—8]. Провоцирующими факторами развития склеродермии могут являться нарушения, не связанные со злокачественными новообразованиями. Однако возможно, что один патологический процесс может возникать на фоне другого [5, 9].

Развитие ОС на фоне онкологической патологии чаще наблюдается у пациентов старшего возраста, что, по-видимому, связано с истощением иммунной системы, изменениями в биологических структурах и возрастающим риском развития как аутоиммунных, так и онкологических заболеваний [10]. Описанные многочисленные наблюдения развития склеродермии у пациенток с раком молочной железы также подтверждают ассоциацию дерматоза с неоплазией [5]. Одним из этиологических факторов развития ОС у больных с опухолевыми новообразованиями может быть противораковая терапия, приводящая к синтезу антител, которые реагируют с компонентами соединительной ткани, вызывая характерные для склеродермии нарушения [5]. Доказано, что некоторые неоплазии, стимулирующие выработку серотонина, также вызывают развитие склеродермических изменений в коже [5]. В последнее время обсуждается вопрос о возможной роли вирусов в возникновении различных аутоиммунных заболеваний, в том числе и склеродермии. По данным зарубежных исследователей, наблюдавших ассоциацию склероатрофического лишена или бул-

лезной формы ОС как у женщин, так и у мужчин с плоскоклеточными карциномами, развившимися на фоне инфицирования ВПЧ (вирус папилломы человека), в некоторых случаях буллезные проявления ОС могут быть одним из системных паранеопластических синдромов [5, 11, 12].

Ионизирующая радиация, используемая для терапии опухолей, также может стимулировать развитие ОС, что подтверждается появлением очагов склеродермии в пределах полей облучения и преимущественной локализацией их в областях, получивших более высокие дозы облучения [13, 14].

Таким образом, изучение механизмов ассоциации склеродермии и неопластических процессов может иметь особое значение в понимании патогенеза этого заболевания. Поскольку факторы, predisposing к развитию данного дерматоза, достаточно гетерогенны, их необходимо изучать и учитывать при выборе рациональной тактики лечения.

Известно, что одним из ключевых звеньев в формировании продуктивного процесса в соединительной ткани при ОС является стимуляция функции фибробластов монокинами макрофагов, основных клеток-участников реакции воспаления. По нашим данным, наиболее универсальным средством воздействия на процессы, развивающиеся в соединительной ткани, при ОС является фермент гиалуронидаза.

Специфическим субстратом для воздействия тестикулярной гиалуронидазы является основное вещество соединительной ткани — гликозаминогликаны: гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, которые являются цементирующим веществом соединительной ткани. Под влиянием гиалуронидазы в результате деполимеризации гликозаминогликаны теряют свои основные свойства.

Для эффективного воздействия на фиброзную ткань необходима стабилизация фермента гиалуронидазы. Попытки стабилизации (иммобилизации) гиалуронидазы предпринимались различными исследователями, в основном с использованием декстрана, но ни одна из них не привела к созданию лекарственного средства. Эта проблема была решена при создании отечественного комплексного фармакологического препарата лонгидазы, представляющей собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем Поли-н-оксидом (активированным производным N-окиси полиэтиленпиперазина). Носитель Поли-н-оксид обладает собственной фармакологической активностью и оказывает иммуномодулирующее, детоксикационное, антиоксидантное и умеренно выраженное противовоспалительное действие. Конъюгация гиалуронидазы с полимерным носителем препятствует разворачиванию глобулы фермента и его денатурации, что значительно увеличивает устойчивость

к действию ингибиторов, способствует сохранению нативной структуры и активности фермента и тем самым приводит к пролонгированному действию препарата. В то же время за счет стабилизации молекулы гиалуронидазы значительно снижаются аллергенные свойства препарата. Немаловажным преимуществом лонгидазы перед аналогами является ее способность увеличивать биодоступность других фармакологических средств.

Материал и методы

Под наблюдением находились 30 больных ОС различной локализации. Возраст больных варьировал от 16 до 60 лет (средний возраст $36,7 \pm 8,4$ года), длительность заболевания — от 2 мес. до 12 лет (в среднем $2,1 \pm 0,6$ года). У наблюдавшихся пациентов были диагностированы следующие клинические формы: ограниченная склеродермия — у 16 (53,3%) больных, атрофодермия Пазини—Пьерини — у 6 (20%), склероатрофический лишай — у 6 (20%), буллезная форма — у 2 (6,7%) (рис. 1—3).

Прогрессирующая стадия констатирована у 18 (60%) пациентов, стадия стабилизации — у 12 (40%). Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались эндокринные заболевания: заболевания щитовидной железы — в 20% случаев, сахарный диабет — в 13,3%.

В прогрессирующую стадию заболевания лонгидазу назначали по 1 мл (3000 МЕ) внутримышечно 2 раза в неделю, на курс — 15 инъекций. В стадию стабилизации препарат назначали по 1 мл (3000 МЕ) внутримышечно 1 раз в 3 дня, на курс — 10 инъекций. Терапия лонгидазой проводилась в комплексе с приемом внутрь ксантинола никотината по 0,15 г 3 раза в день в течение 1 мес., авита по 1 капсуле во время еды 2 раза в день на протяжении 1 мес. и наружным использованием 5% крема актовегин.

Результаты лечения оценивали по следующим критериям:

- значительное улучшение — исчезновение венчика периферического роста, уменьшение раз-



Рис. 1. Буллезная форма ограниченной склеродермии



Рис. 2. Крауроз вульвы



Рис. 3. Ассоциация ограниченной склеродермии и витилиго

меров очагов, уменьшение плотности и восстановление эластичности кожи, отсутствие субъективных ощущений;

- улучшение — исчезновение венчика периферического роста, некоторое уменьшение плотности кожи, частичное восстановление ее эластичности, отсутствие субъективных ощущений;
- стабилизация процесса — побледнение венчика периферического роста, отсутствие новых очагов поражения, уменьшение субъективных ощущений;

- ухудшение — сохранение отрицательной динамики (дальнейшее прогрессирование) патологического процесса.

Из лабораторных методов для оценки эффективности лечения использовали высокочастотное цифровое ультразвуковое сканирование с частотой 22 МГц и глубиной проникновения до 10 мм (DUB «TRM» GmbH, Германия), а также исследование уровня ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы) и относительной аффинности антител. Сканирование проводили до лечения и через 1—1,5 мес. после окончания лечения.

Уровень ЦИК определяем методом Digeon, основанным на способности иммунных комплексов осажаться в присутствии различных концентраций полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000: чем выше молекулярная масса комплекса, тем меньшая концентрация ПЭГ требуется. Нами были использованы 3 и 4% концентрации ПЭГ (Serva), позволяющие осадить крупные (малопатогенные), а также средние и мелкие (патогенные) ЦИК. При проведении опыта к исследуемой сыворотке, разведенной в 25 раз 0,15М фосфатно-солевым буфером, добавляли равный объем соответствующих концентраций ПЭГ, выдерживали 24 ч. при 4°C, центрифугировали, к осадку добавляли исходный объем той же концентрации ПЭГ и определяли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 280 нм. Концентрацию ЦИК выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.). Определение относительной аффинности антител проводили по методике R. Luxton и E. Tompson, основанной на использовании для разобщения комплекса антиген — антитело различных концентраций тиоционата натрия.

Обработку и анализ статистических данных выполняли с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 и применением методов математической статистики. Для установления достоверности различий использовали критерий Стьюдента. При небольшом числе наблюдений показатели сравнивали с помощью точного критерия Фишера. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$, что соответствует 95% достоверности (доверительной вероятности) воспроизведения оцениваемого явления, обычно принятой в практике медицинского анализа.

Результаты и обсуждение

В результате комплексного лечения значительное улучшение и улучшение достигнуто у 73,4% пациентов: значительное улучшение — у 17 (56,7%) больных, улучшение — у 5 (16,7%). Стабилизация кожного процесса наблюдалась у 8 (26,6%) больных. Отсутствия эффекта или ухудшения заболевания не было отмечено ни в одном случае (рис. 4).

До лечения у пациентов с ОС уровень ЦИК, ПЭГ 3% и ЦИК, ПЭГ 4% варьировал в значительной сте-

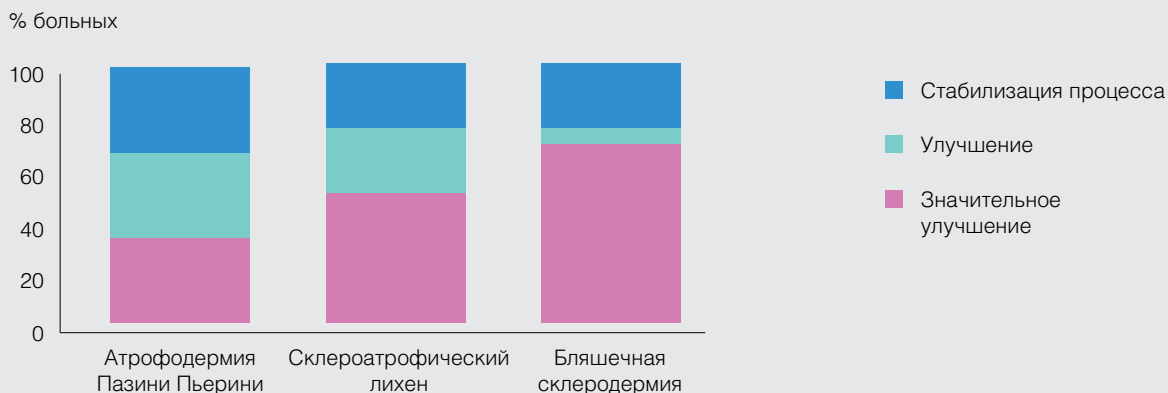


Рис. 4. Эффективность комплексного лечения пациентов с различными клиническими формами ограниченной склеродермии

пени. При статистической обработке данных выявлено, что уровень ЦИК, ПЭГ 3% был выше нормальных величин и в среднем составил $41,9 \pm 2,5$ усл. ед. ($p < 0,05$). Содержание ЦИК, ПЭГ 4% в крови больных ($112,3 \pm 3,1$ усл. ед.; $p < 0,05$) также значительно превышало верхнюю границу нормы. Пониженное содержание ЦИК, ПЭГ 3% и ЦИК, ПЭГ 4% не обнаружено ни у одного обследованного. Основным показателем специфичности антител (аффинность), характеризующий прочность связывания активных центров молекулы антитела с детерминантными (реакционноспособными) группами антигена, до лечения был снижен у больных более чем в 2 раза и составил $805,0 \pm 51,3$ ($p < 0,05$).

После комплексного лечения у всех пациентов отмечалось повышение аффинности антител ($1278,0 \pm 65,0$; $p < 0,05$), что свидетельствует о ее нормализующем действии на показатели гуморального звена иммунитета. Выяснение механизма этого феномена является важной теоретической и практической задачей клинической иммунологии. Положительный клинический эффект, наблюдавшийся нами при лечении склеродермии, сопровождался положительной динамикой уровня ЦИК. Так, пока-

затель ЦИК, ПЭГ 3% снизился после лечения в среднем в 1,3 раза и составил $33,6 \pm 2,6$ усл. ед. ($p < 0,05$). Показатель ЦИК, ПЭГ 4% снижался в меньшей степени (до $100,5 \pm 2,1$ усл. ед.; $p < 0,05$), но также достоверно значимо (см. табл.).

По данным ультразвукового сканирования, у больных ОС с длительностью заболевания до 1 года до лечения в проекции склеродермической бляшки в сравнении с неизменной кожей отмечалось:

- увеличение толщины дермы: незначительное в центре бляшек и выраженное по их периферии;
- повышение эхогенности дермы: достаточно равномерное в центре бляшек и более резко выраженное по их периферии;
- некоторое обеднение количества сосудистых элементов с увеличением их диаметра.

После лечения при ультразвуковом сканировании кожи больных с длительностью заболевания до 1 года отмечалось достаточно равномерное уменьшение толщины дермы в центральной и периферической части бляшек, увеличение ее эхогенности в большей степени по периферии очагов поражения.

Таблица

Изменение иммунологических показателей у пациентов с ОС после комплексного лечения

Показатель	Норма (n = 20)	Больные (n = 30)	
		до лечения	после лечения
ЦИК, ПЭГ 3%, усл. ед.	$21,0 \pm 1,6$	$41,9 \pm 2,5^*$	$33,6 \pm 2,6^{**}$
ЦИК, ПЭГ 4%, усл. ед.	$73,0 \pm 5,3$	$112,3 \pm 3,1^*$	$100,5 \pm 2,1^{**}$
Относительная аффинность антител	$1786 \pm 142,8$	$805,0 \pm 51,3^*$	$1278,0 \pm 65,0^{**}$

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении с нормой, ** $p < 0,05$ при сравнении показателей в группе больных до и после лечения.

При ультразвуковой сонографии склеродермических бляшек в сравнении с неизменной кожей у пациентов с длительностью заболевания более 1 года до лечения отмечались следующие изменения:

- выраженное увеличение толщины дермы в большей степени в центре бляшек, увеличение толщины эпидермиса по всей проекции бляшек;
- достаточно равномерное снижение эхогенности дермы в центре и по периферии бляшек, менее выраженное снижение эхогенности в эпидермисе;
- некоторое обеднение количества сосудистых элементов с увеличением их диаметра.

В результате комплексного лечения отмечалось уменьшение толщины дермы в большей степени в периферической части бляшек, а также достаточно равномерное увеличение эхогенности как в центре, так и по периферии очагов.

У всех пациентов нами отмечена высокая комплаентность при лечении препаратом лонгидаза. При использовании для приготовления раствора для инъекций дистиллированной воды внутримышечное введение препарата вызывало незначительную болезненность, проходящую в течение 20—30 мин. Ни в одном случае не было отмечено каких-либо побочных явлений или аллергических реакций, что говорит о высокой безопасности препарата.

Выводы

1. Больным различными клиническими формами ОС при прогрессировании заболевания обосновано назначение на фоне традиционной терапии отечественного ферментного препарата лонгидаза в виде внутримышечных инъекций по 1 мл (3000 МЕ) 2 раза в неделю, на курс — 15 инъекций. В стадии стабилизации кожного процесса рекомендуется назначать лонгидазу по 1 мл (3000 МЕ) внутримышечно 1 раз в 3 дня, на курс — 10 инъекций. При комплексном лечении с применением лонгидазы значительное улучшение и улучшение наблюда-

ется у 73,4% пациентов. При необходимости курсы терапии можно повторять.

2. Высокая терапевтическая эффективность лонгидазы основывается на патогенетическом действии препарата, что подтверждается данными иммунологического исследования и ультразвукового сканирования.

3. При лечении указанным препаратом отмечается высокая комплаентность больных. Эффективность и безопасность препаратом позволяют рекомендовать его к широкому применению у данной категории пациентов.

Литература

1. Кубанова А.А., Тихонова Л.И. Дерматовенерология в России. Реальность и перспективы. Вестн. дерматол. и венерол. 2004; 2: 4—11.
2. Коробейникова Э.А., Мартынова Л.М., Анисимова А.В. Клинические аспекты ограниченной склеродермии. Рос. журн. кожн. и венерич. болезней, 2004; 3: 27—29.
3. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицина, 2002; 238—269.
4. Довжанский С.И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии. Рос. журн. кожн. и венерич. болезней, 2002; 4: 26—29.
5. Wenzel J. Scleroderma and malignancy. Mechanisms of interrelationship. Eur J Dermatol 2002; 12 (3): 296—300.
6. Sellheyer K., Krahl D. Ber-EP4 enhances the differential diagnostic accuracy of cytokeratin 7 in pagetoid cutaneous neoplasms. J Cutan Pathol 2008; 35(4): 366—372.
7. Kaji K., Fujimoto M., Hasegawa M. et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. Rheumatology (Oxford), 2007; 46 (1): 25—28.
8. Billet S.E., Grando S.A., Pittelkow M.R. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis. Autoimmunity 2006; 39 (7): 617—630.
9. Gunawardena H., Wedderburn L.R., North J. et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) 2008; 47 (3): 324—328.
10. Heymann W.R. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. J Am Acad Dermatol 2004; 51 (4): 631—632.
11. Moore R.L., Devere T.S. Epidermal manifestations of internal malignancy. Dermatol Clin 2008; 26 (1): 17—29.
12. Garcia-Rio I., Delgado-Jimenez Y., Alonso-Perez A. et al. Radiation-induced morphea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17 (3): 6—24.
13. Tournillac I., Dandurand M., Guillot B. Bullous lichen sclerosus after radiotherapy. Ann Dermatol Venereol 1998; 125 (2): 121—123.

Лонгидаза® В ДЕРМАТОЛОГИИ / КОСМЕТОЛОГИИ

РЕАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ



КОНЬЮГАТ ВЫСОКООЧИЩЕННОГО ФЕРМЕНТА ГИАЛУРОНИДАЗА С ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ НОСИТЕЛЕМ АЗОКСИМЕРА БРОМИДОМ

Лонгидаза® - инновационный препарат с доказанной эффективностью для профилактики и комплексного лечения гиперплазии соединительной ткани (спаечные, фиброзно-гранулематозные, рубцовые, фиброзирующие, склеротические процессы)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

- Выраженные противомышечные свойства
- Протеолитическая (гиалуронидазная) активность пролонгированного действия
- Увеличивает биодоступность лекарственных и диагностических препаратов
- Противовоспалительное и антиоксидантное действие
- Хелатирующие и иммуномодулирующие свойства
- Высокий уровень безопасности

В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

- - келоидные, гипертрофические, атрофические рубцы после травм, ожогов, операций
- - рубцовые изменения кожи при угревой болезни
- - ограниченная склеродермия различной этиологии

В ПРОФИЛАКТИКЕ

- - развития спаечных процессов при заболеваниях, передающихся половым путем (ЗППП)
- - развития фиброзных осложнений в острой фазе воспаления и формирования рубца

Лонгидаза®

- Подавляет воспалительные реакции стимулирующие развитие фиброзного процесса
- Останавливает реактивный рост соединительной ткани
- Вызывает обратное развитие фиброза
- Корректирует сложнейшие ауторегуляторные реакции соединительной ткани

Группа Компаний
ПЕТРОВАКС

117587, г. Москва, ул. Днепропетровская, д. 2
Тел./Факс: +7(495) 984-2753/54
E-mail: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЦИНОКАП® КРЕМ

А.А. ДАНИЛОВА, И.М. КОСОРУКОВА

Results of the study of Cinocap® cream clinical efficacy and safety

A.A. DANILOVA, I.M. KOSORUKOVA

Об авторах:

А.А. Данилова — врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического отделения ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

И.М. Косорукова — врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического отделения ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

У 40 больных псориазом проведены изучение эффективности и безопасности применения препарата пиритиона цинка Цинокap® крем, а также оценка его терапевтической эквивалентности оригинальному препарату Скин-кап® крем. Пациенты были рандомизированы на две группы: больным 1-й группы проводили лечение препаратом Цинокap® крем, 2-й группы — препаратом Скин-кап® крем в течение 45 дней.

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

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

There was a study of the efficacy and safety of a zinc pyrithione drug, Cinocap® cream, in 40 psoriasis patients. The therapeutic equivalence of the drug to the original drug, Skin-Cap® cream, was also assessed. Patients aged 18—65 were randomized into two groups: patients from the first group received a treatment with Cinocap® cream while patients from the second group were treated with Skin-Cap® cream for 45 days. It was proved that Cinocap® cream is an efficient drug for the treatment of psoriasis and is comparable to the original drug, Skin-Cap® cream, by its therapeutic effect and safety.

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

Псориаз — хроническое рецидивирующее мультифакторное заболевание кожи. Это один из наиболее распространенных дерматозов. Его частота в разных странах, по данным разных авторов, колеблется в очень широких пределах — от 0,1 до 3% населения (Lomholt G. 1965; Baker H. 1966; Hellgren L. 1967). Другие авторы указывают частоту встречаемости псориаза 1,5—2% [1]. В США популяционная частота составляет 0,5—1,5 % (Farber E.M., Nail L., 1985), в России — около 1% [2].

Этиология заболевания остается неизвестной. Одной из основных причин возникновения псориаза являются генетические механизмы. Наследуется нарушение кератинизации: предрасположенность кератиноцитов к ускоренному делению и, как следствие, — замедлению их дифференцировки и возникновению избыточной пролиферации и очагов воспаления в эпидермисе и дерме [2—4]. В пораженном эпидермисе клетки, презентующие антиген, продуцируют интерлейкин-1, активирующий

T-лимфоциты эпидермиса. Интерлейкин-1 стимулирует миграцию активированных T-лимфоцитов и инфильтрацию эпидермиса этими клетками. Интерлейкины и интерфероны, продуцируемые T-лимфоцитами, сами могут быть медиаторами в процессах гиперпролиферации кератиноцитов и воспаления, способствуя поддержанию порочного круга, который определяет хроническое течение псориаза. Пролиферативная активность эпидермиса при псориазе во много раз выше, чем в здоровой коже, а продолжительность клеточного цикла кератиноцитов составляет 3—4 дня вместо 28 дней. Таким образом, образуется избыточное количество кератиноцитов, которые очень быстро созревают и не могут завершить свой жизненный цикл естественной гибелью.

В 44 % случаев характерно начало заболевания в молодом возрасте, у таких больных процесс протекает наиболее тяжело.

При дебюте псориаза в пожилом возрасте отмечается его более легкое течение.

При тяжелом течении псориаз может приводить к выраженной инвалидизации и психосоциальной дезадаптации пациентов и оказывать существенное

негативное влияние на качество жизни пациентов, о чем свидетельствуют результаты опросов.

Современные методы лечения направлены в основном на коррекцию патогенетических звеньев псориаза [1, 5, 6].

Хронический рецидивирующий характер течения заболевания, снижение качества жизни, появление резистентности к лечению диктуют необходимость применения различных методов терапии (ароматические ретиноиды, цитостатики, кортикостероидные препараты, системные биологические препараты, витамины, физиотерапевтические воздействия, а также наружно салициловая кислота, нафталан, деготь, кортикостероидные препараты, производные витамина D₃ и др.) [5, 7, 8].

Большой интерес представляет разработка препаратов, содержащих пиритион цинка.

Цинк хорошо известен как жизненно важный элемент и компонент многих дерматологических лекарственных средств. В литературе имеются различные сообщения об антибактериальных, противовоспалительных и антипролиферативных свойствах пиритиона цинка, в то же время на нормально делящиеся клетки он не оказывает негативного действия.

Пиритион цинка приводит к деполяризации клеточных мембран, резкому снижению синтеза АТФ и поглощения энергетических субстратов микробными и грибковыми клетками с последующей их гибелью. Помимо этого пиритион цинка нарушает процессы трансмембранного переноса, может связывать ионы металлов внутри клеток, тем самым нарушая функцию многих ферментов и клеточных структур, что приводит к гибели микроорганизмов. Пиритион цинка активизирует фагоцитарную способность кератиноцитов, ионы цинка оказывают токсическое действие на микроорганизмы. Его противогрибковая активность особенно выражена при действии на *Pityrosporum ovale* и *Pityrosporum orbiculare*, вызывающих воспаление и шелушение кожи. Установлена также способность цинка ингибировать выделение гистамина тучными клетками и уменьшать зуд кожи [9].

Благодаря активации апоптоза (естественной гибели) клеток воспалительного инфильтрата пиритионом цинка достигается значительное уменьшение количества клеток-эффекторов воспаления, что приводит к снижению уровня воспаления и проявляется клиническим улучшением. При этом гибель клеток происходит по апоптотическому пути и не сопровождается дополнительным выбросом медиаторов воспаления из погибших клеток.

Проапоптогенная активность пиритиона цинка доказана как *in vitro*, так и *in vivo*. Установлено, что пиритион цинка обладает выраженной проапоптогенной активностью в отношении тимоцитов и лимфоцитов селезенки мыши, а также лимфоцитов человека [10]. Доказательства активации апоптоза клеток получены при анализе гистологических

изменений кожи под действием пиритиона цинка [11]. Применение его при неосложненном бляшечном псориазе сопровождается резким ростом активности апоптоза клеток нижних слоев эпидермиса уже через 48 ч. от начала терапии и полной нормализацией гистологической картины к 14-му дню лечения. Свойство пиритиона цинка активировать апоптоз определяется не только наличием в нем ионов цинка, но и структурой молекулы в целом. Активации апоптоза кератиноцитов пиритионом цинка предшествует выраженное противовоспалительное действие препарата, которое проявляется снижением количества нейтрофилов и лимфоцитов в коже, угнетением синтеза провоспалительных цитокинов лимфоцитами и кератиноцитами. Уменьшаются признаки воспаления в коже (инфильтрация, эритема, отек), нормализуется гистологическая картина рогового слоя, снижается количество Т-лимфоцитов. Противовоспалительный эффект проявляется быстро: при применении пиритиона цинка дважды в день уже через 5 ч. после первого нанесения препарат приводил к снижению количества нейтрофилов в дерме и эпидермисе. Через 48 ч. после начала терапии эти клетки воспаления обнаруживались только в микроабсцессах в пределах рогового слоя кожи. Кроме того, пиритион цинка обладает способностью усиливать биосинтез липидов, что приводит к улучшению барьерной функции кожи и снижению ее чувствительности к повреждающему воздействию продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и других раздражающих факторов [10, 11].

Компанией ОАО «Фармстандарт» разработан препарат Цинокап®, имеющий действующее вещество пиритион цинка и являющийся первым генерическим препаратом оригинального пиритиона цинка в форме крема и аэрозоля.

Благодаря взаимодополняющим фармакологическим свойствам входящего в его состав пиритиона цинка (противовоспалительного, проапоптогенного, антибактериального, противогрибкового, способности уменьшать зуд кожи) Цинокап® влияет одновременно на несколько звеньев патологического процесса и может быть использован как в монотерапии, так и в комплексной терапии псориаза, атопического и себорейного дерматита.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности препарата Цинокап® крем в сравнении с препаратом Скин-кап® крем у пациентов с ограниченными формами псориаза.

При проведении исследования ставились следующие задачи:

- оценка влияния терапии препаратами Цинокап® крем и Скин-кап® крем на тяжесть клинических проявлений псориаза — по динамике индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index);
- оценка влияния терапии препаратами Цинокап® крем и Скин-кап® крем на площадь пораженной псориазом кожи — BSA (Body Surface Area);

- оценка влияния терапии препаратами Цинокап® крем и Скин-кап® крем на качество жизни больных псориазом;
 - проведение сравнительного анализа результатов терапии препаратами Цинокап® крем и Скин-кап® крем;
 - оценка терапевтической эквивалентности препаратов Цинокап® крем и Скин-кап® крем;
 - оценка безопасности препарата Цинокап® крем.
- Исследование проведено в 2008 г. на базе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий».

Материал и методы

Проведено проспективное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

- желание участвовать в исследовании, подписанное информированное согласие;
- пациенты в возрасте от 16 до 68 лет (мужчины и женщины);
- пациенты с установленным диагнозом: псориаз, ограниченная или ладонно-подошвенная форма.

Критерии исключения.

Лечение системными глюкокортикоидами или антибиотиками в течение 30 дней, предшествовавших включению больного в исследование;

- применение в момент включения в исследование или менее чем за 4 нед. до включения в исследование биологических препаратов, метотрексата, циклоспорина А, неотигазона;
- использование наружных лекарственных средств, содержащих глюкокортикостероиды, в течение недели, предшествовавшей включению в исследование;
- распространенные формы заболевания, в том числе псориаз эритродермия, а также пустулезный псориаз, псориаз артрита;
- наличие в анамнезе указаний на развитие аллергических реакций или индивидуальную непереносимость компонентов, входящих в состав препаратов Цинокап® крем или Скин-кап® крем;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, ограничивающих участие пациента в исследовании;
- беременность, период лактации.

Под наблюдением находились 40 пациентов в возрасте от 18 до 68 лет (15 — мужского, 25 — женского пола). У 36 больных диагностирован обыкновенный псориаз (ограниченная форма), у 4 — ладонно-подошвенная форма заболевания. Длительность заболевания варьировала от 4 мес. до 30 лет.

Пациенты были рандомизированы в две группы, по 20 пациентов в каждой. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, клиническим формам псориаза, локали-

зации поражения кожи, результатам лабораторных показателей и физического обследования.

Распределение больных по возрасту, полу, клиническим формам и длительности заболевания в группах представлено в табл. 1.

Пациенты 1-й группы получали терапию препаратом Цинокап® крем, 2-й группы — препаратом Скин-кап® крем. Препараты наносили тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 45 дней. На протяжении всего периода наблюдения не использовались средства патогенетической и симптоматической терапии, кроме исследуемых препаратов, имеющих в составе пирицион цинка.

Оценка эффективности терапии проводилась с использованием индекса площади пораженной кожи BSA (Body Surface Area) и индекса тяжести клинических проявлений псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index), а также индекса качества жизни дерматологических больных DLQI (Dermatology Life Quality Index). Индекс PASI рассчитывали на основании определения интенсивности эритемы, инфильтрации, шелушения в четырех анатомических частях тела (голова, туловище, верхние и нижние конечности) по шкале со значением от 0 до 4 баллов в зависимости от степени поражения (0 — отсутствие признака, 1 — незначительно, 2 — умеренно, 3 — выражено, 4 — очень выражено). Оценка исследуемых показателей проводилась на момент включения пациента в исследование (исходный объективный статус пациента), а также на 10, 20 и 45-й дни терапии и через 7 дней после окончания лечения.

Критериями эффективности проводимой терапии препаратами Цинокап® крем и Скин-кап® крем считались изменения индексов PASI и BSA на 75 и 50% по сравнению с их исходными значениями.

Оценка безопасности применения препаратов включала регистрацию нежелательных явлений, регистрацию изменений показателей клинических лабораторных исследований и основных витальных показателей (уровень систолического и диастолического артериального давления, пульс, частота дыхательных движений, температура тела).

Для статистического анализа использовались методы описательной статистики по всем регистрируемым в ходе исследований параметрам. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS 6.0.

Результаты исследования

Исследование завершили 40 человек. По полученным данным, представленным в табл. 2, можно сделать вывод об уменьшении индекса PASI в исследуемых группах на фоне терапии.

У пациентов, получавших Цинокап® крем, снижение индекса PASI на 50% отмечено на 10-й день терапии у 10%, на 20-й день терапии — у 60%.

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту, клиническим формам и длительности заболевания

Показатель	Препарат	
	Цинокап®	Скин-кап®
Возраст, годы:		
min	18,3	18,1
max	67,8	68
<i>M</i>	40,9	37,9
Пол, абс.:		
муж.	5	10
жен.	15	10
Клиническая форма заболевания, абс.:		
обыкновенный псориаз	18	18
ладонно-подошвенный псориаз	2	2
Длительность заболевания, годы:		
min	1,0	0,25
max	20,0	30,0
<i>M</i>	7,2	7,7
Продолжительность текущего обострения заболевания, дни:		
min	10	14
max	45	120
<i>M</i>	27,8	37,0

Таблица 2

Изменения величины индекса PASI в ходе терапии

Этап наблюдения	Цинокап®	Скин-кап®
До начала терапии	7,29 ± 4,67	6,91 ± 3,71
На 10-й день терапии	5,06 ± 4,04	5,06 ± 3,37
На 20-й день терапии	3,26 ± 3,87	3,20 ± 3,25
На 45-й день терапии	1,73 ± 3,91	1,70 ± 3,11
Через 7 дней после завершения терапии	1,60 ± 3,95	1,58 ± 3,14

В группе, применявшей Скин-кап® крем, индекс PASI снизился на 50% на 20-й день терапии у 75% пациентов. На 45-й день наблюдения снижение индекса PASI на 50% зарегистрировано у 90% больных обеих групп (табл. 3).

Снижения индекса PASI на 75% по завершении первых 10 дней терапии в обеих группах не выявлено. На 20-й день терапии индекс PASI снизился на 75% у 40% пациентов из группы, применявшей Цинокап®, и у 15% пациентов из группы, применявшей Скин-кап®. На 45-й день терапии и через неделю после ее окончания снижение индекса PASI на 75% отмечено у 80% пациентов из группы, применявшей Цинокап® крем, и у 85% пациентов из группы, применявшей Скин-кап® крем (рис. 1).

При оценке эффективности проведенной терапии на основании изменения индекса площади пораженной кожи BSA были получены следующие результаты. До лечения площадь пораженной кожи в области туловища составила в группе Цино-

кап® крем 2,8%, в группе Скин-кап® крем — 2,1%. На 10-й день терапии индекс BSA не изменился в обеих группах, на 20-й день терапии этот показатель в группе Цинокап® крем снизился до 2,16%, в группе Скин-кап® крем — до 1,83%. На 45-й день (после окончания курса терапии) индекс BSA составил соответственно 1,16 и 0,16%, через 7 дней после завершения терапии — 0,88 и 0,61% соответственно.

Индекс BSA верхних конечностей до лечения в группе пациентов, применявших препарат Цинокап® крем, составил 10,25%, в группе Скин-кап® крем — 7,75%, на 10-й день терапии — 10,25 и 7,63% соответственно. На 20-й день терапии — 8,25 и 7,13% соответственно, а по завершении периода активной терапии, т. е. на 45-й день — 3,58 и 3,88% соответственно. Через 7 дней индекс BSA снизился до 2,63% в группе пациентов, применявших Цинокап® крем, и 2,58% в группе пациентов, применявших Скин-кап® крем (рис. 2).

Таблица 3

Число пациентов, у которых в ходе терапии зарегистрирован регресс индекса PASI на 50%

Этап наблюдения	Цинокап®		Скин-кап®	
	абс.	%	абс.	%
На 10-й день терапии	2	10	0	0
На 20-й день терапии	12	60	15	75
На 45-й день терапии	18	90	18	90
Через 7 дней после завершения терапии	18	90	18	90

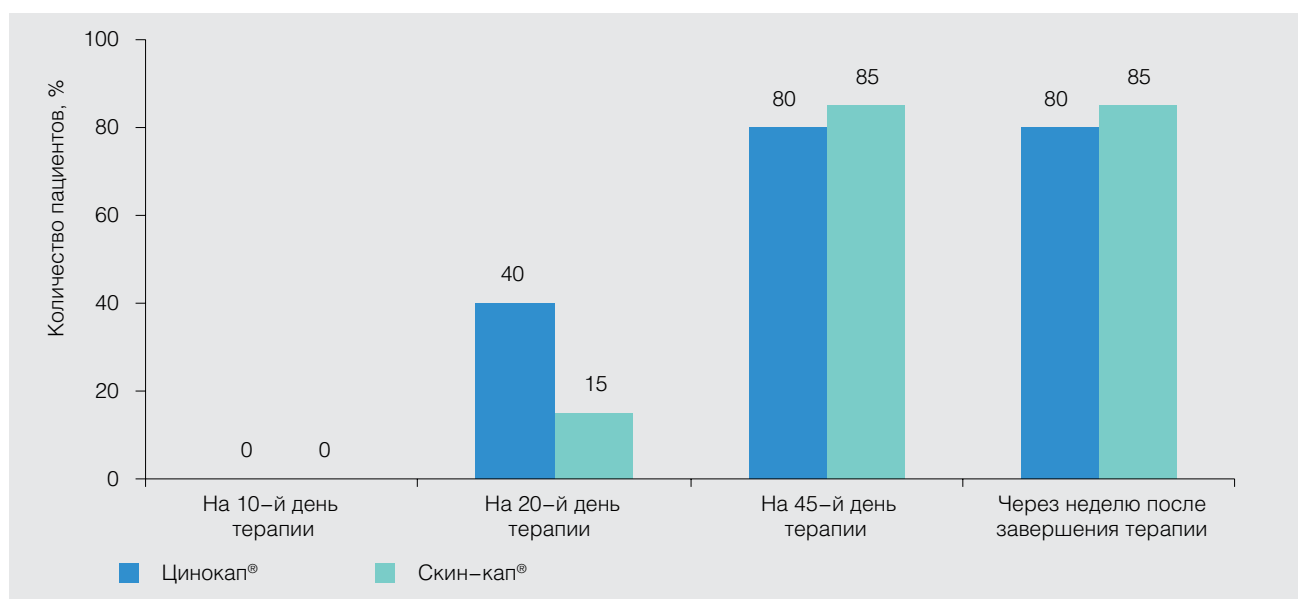


Рис. 1. Процент пациентов, у которых в процессе терапии констатируется регресс индекса PASI на 75%

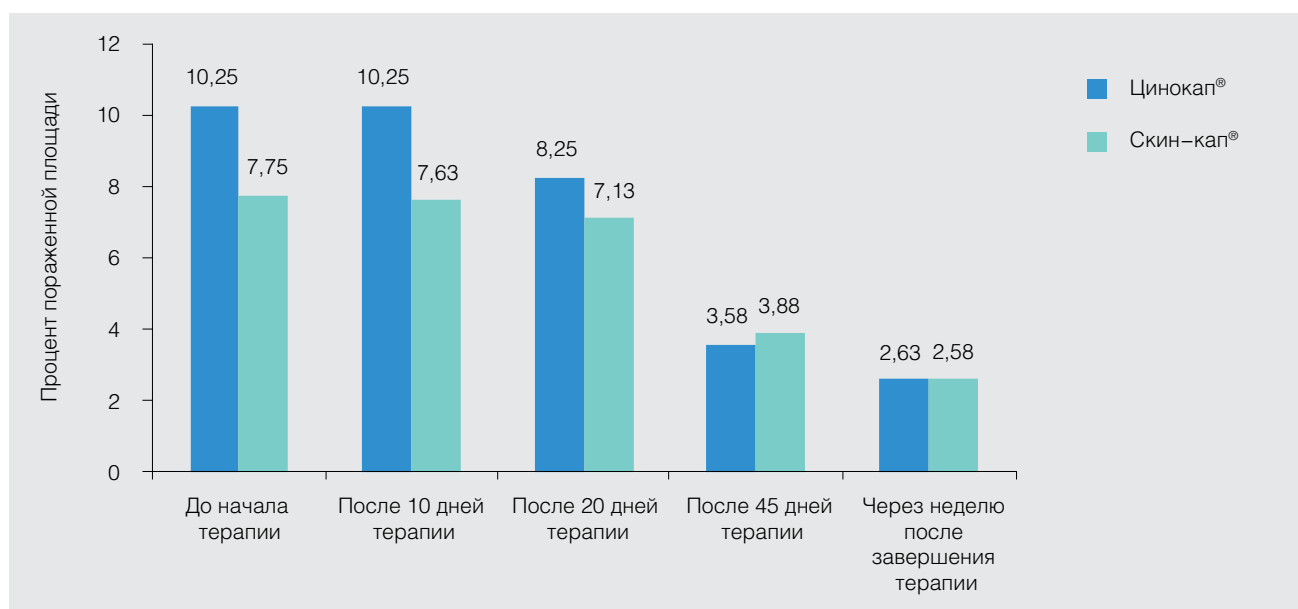


Рис. 2. Динамика изменения площади пораженной псориазом кожи верхних конечностей под влиянием терапии препаратами Цинокап® и Скин-кап®

Динамика индекса PASI в ходе терапии больных при оценке площади поражения кожи головы представлена в табл. 4.

Таким образом, уже через 10 дней от начала лечения и в дальнейшие сроки наблюдения за пациентами отмечался клинический эффект от проводимой терапии.

В обеих группах нами получены равноценные результаты. Отсутствие статистически значимых различий при сравнительной оценке всех результатов терапии в группах пациентов, получавших препараты Цинокап® крем и Скин-кап® крем, свидетельствует о терапевтической эквивалентности данных лекарственных средств.

Выявлено улучшение индекса качества жизни дерматологических пациентов (DLQI) в обеих группах. Так, при сравнении показателей индекса качества жизни до лечения и через 7 дней после окончания лечения в обеих группах отмечается статистически достоверное ($p \leq 0,05$) снижение значений DLQI.

Величины индекса качества жизни дерматологических больных — DLQI в группах в ходе терапии не имели статистически значимых различий (табл. 5).

В ходе терапии больных в обеих группах не зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

При проведении исследования у пациентов обеих групп не выявлено изменений гемодинамики, а также показателей биохимического анализа крови и гемограммы.

Выводы

1. При проведении терапии в обеих группах пациентов, применявших как Цинокап® крем, так и Скин-кап® крем, зарегистрировано уменьшение величины индексов PASI и BSA, отражающих тяжесть и распространенность клинических проявлений псориаза, а также дерматологического индекса качества жизни DLQI.

2. Препарат Цинокап® крем сопоставим по терапевтическому действию с препаратом Скин-кап® крем; их эффективность не имеет значимых различий.

3. Через 7 дней после окончания курса терапии у пациентов обеих групп не отмечалось отрицательной динамики показателей (при оценке индексов PASI, BSA и DLQI). Таким образом, окончание лечения препаратами с действующим веществом пирицион цинка не приводило к рецидиву заболевания.

4. В ходе исследования у пациентов обеих групп не выявлено изменений гемодинамики, а также показателей биохимического анализа крови и гемограммы.

5. В период проведения исследования серьезных нежелательных явлений в группах больных не зарегистрировано.

6. В процессе проведения клинического исследования побочных эффектов при применении препарата Цинокап® крем не выявлено, препарат сопоставим по безопасности с оригинальным препаратом Скин-кап® крем.

Таблица 4

Изменение при проведении терапии индекса BSA области головы (в %)

Этап наблюдения	Цинокап® крем	Скин-кап® крем
До начала терапии	7,75 ± 12,62	9,25 ± 17,57
На 10-й день терапии	7,75 ± 12,62	9,25 ± 17,57
На 20-й день терапии	6,75 ± 10,55	7,75 ± 16,42
На 45-й день терапии	2,00 ± 3,77	1,75 ± 3,73
Через 7 дней после завершения терапии	1,50 ± 3,28	1,15 ± 3,10

Таблица 5

Динамика индекса качества жизни дерматологических больных (DLQI) у больных псориазом в ходе терапии препаратами Цинокап® крем и Скин-кап® крем

Этап наблюдения	Цинокап® крем	Скин-кап® крем
До начала терапии	11,95 ± 8,03	12,05 ± 8,51
На 10-й день терапии	8,00 ± 5,82	8,85 ± 6,97
На 20-й день терапии	4,85 ± 3,39	5,45 ± 4,73
На 45-й день терапии	2,15 ± 2,56	1,90 ± 2,05
Через 7 дней после завершения терапии	1,30 ± 2,45	1,05 ± 1,54

Заключение

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

Таким образом, препарат Цинокап® крем является эффективным и безопасным средством терапии больных псориазом.

Препарат Цинокап® крем может быть рекомендован для лечения больных обыкновенным и ладонно-подошвенным псориазом.

Литература

1. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология. М.: Практика, 2007; 98—126.
2. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999; 2: 880.
3. Каламкарян А.А. и др. Редкие атипичные дерматозы. ВИН: Клиническая дерматология. Ереван: Айстан, 1989; 174—175.
4. Аласкевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. М.: Медицинская литература, 2006: 672.
5. Чистякова И.А. Соснина Е.А. Особенности клинических проявлений в терапии больных пустулезным псориазом. Concilium Medicum. 2009; 2: 11—17.
6. Джеймс Е. Фишпатрик, Джонс. Л. Элинг. Секреты дерматологии. М.: ЗАО Издательство Бином, 1999; 57—61.
7. Ricotti G, Kerdel FA. Treatment of pustular psoriasis: JEADV 2007; 5: 23—57.
8. Томас П. Хэбиф. Кожные болезни. Диагностика и лечение. М.: МЕД пресс-информ, 2008; 114—120: 632.
9. Скрипкин Ю.К., Петровский Ф.И., Феденко Е.С., Пампура А.Н., Коростовцев, Д.С. Фассахов Р.С., Сукманская Е.О. Рос. аллергол. журн., 2007; 3: 34—35.
10. Guthery E., Seal L.A., Anderson E.L. Zinc pyrithione in alcohol-based products for skin antiseptics: persistence of antimicrobial effects. Am. J. Infect. Control., 2005; 33 (1): 15—22.
11. Rogers J.S., Moore A.E., Meldrum H., Harding C.R. Increased scalp skin lipids in response to antidandruff treatment containing zinc pyrithione. Arch. Dermatol. Res., 2003; 295: 127—129.
12. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Аллергология, 2006; 3: 15—16.
13. Казначеев К.С. и др. Рос. аллергол. журн., 2004; 2: 18—19.



ЧТОБЫ ДЕНЬ НЕ НАВОДИЛ ТЕНЬ

Негормональное лечение псориаза,
атопического и себорейного дерматита

ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАРУЖНЫХ СМЯГЧАЮЩИХ И УВЛАЖНЯЮЩИХ СРЕДСТВ В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Д.В. ПРОШУТИНСКАЯ, Л.В. ТЕКУЧЕВА

Efficient application of external softening and moisturizing drugs for the treatment of atopic dermatitis in children

D.V. PROSHUTINSKAYA, L.V. TEKUCHEVA

Об авторах:

Д.В. Прошутинская — заведующая отделением детской дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», д.м.н.

Л.В. Текучева — старший научный сотрудник отделения детской дерматологии

ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», к.м.н.

Представлены данные, подтверждающие эффективность наружного использования крема Локобейз Рипеа и крема Атодерм в сочетании с 0,1% мазью гидрокортизона 17-бутирата (мазь Локоид) у детей в возрасте от 6 мес. до 12 лет, больных atopическим дерматитом средней степени тяжести. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение года. Эффективность лечения оценивали по динамике индекса SCORAD и показателей инструментального исследования кожи (корнеометрия, теваметрия, pH-метрия). У детей в возрасте ≥ 5 лет проводили оценку качества жизни с помощью вопросника качества жизни Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI). Указанная наружная терапия приводила к снижению частоты развития обострений atopического дерматита, уменьшению степени их тяжести, увеличению межрецидивных периодов, а также снижению потребности в использовании топических кортикостероидов.

Ключевые слова: atopический дерматит, крем Локобейз Рипеа, крем Атодерм®, эпидермальный барьер, теваметрия, корнеометрия, pH-метрия.

The article presents data confirming the efficacy of external application of Locobase Repair cream and Atoderm cream in a combination with hydrocortisone 17-butyrate 0.1% (Locoid ointment) in children aged from 6 months to 12 years suffering from moderate atopical dermatitis. The patients were followed up for a year. The treatment efficacy was estimated according to the dynamics of the SCORAD index and skin instrumental examination indices (corneometry, tewametry and pH-metry). The life quality in children younger than 5 years was estimated based on the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI). The external therapy mentioned above resulted in the decreased frequency of atopical dermatitis exacerbations, their reduced severity, increased duration of inter-recurrent periods and reduced need in topical corticosteroids.

Key words: atopical dermatitis, Locobase Repair cream, Atoderm cream, epidermal barrier, tewametry, corneometry, pH-metry.

Атопический дерматит является наиболее распространенной патологией кожи в детском возрасте. Доля atopического дерматита в структуре дерматозов у детей достигает 50—75%, причем данный показатель продолжает увеличиваться [1—3]. В развитых странах распространенность заболевания составляет от 2 до 5% популяции, достигая у детей и подростков 15—20%. В Российской Федерации распространенность atopического дерматита у детей варьирует от 5,2 до 15,5% [1].

Дебют atopического дерматита в большинстве случаев приходится на ранний детский возраст. Приобретая хроническое течение, заболевание сохраняет свои клинические признаки на протяжении многих лет [4—8], что требует проведения длительной терапии. Поскольку в основе патогенеза

atopического дерматита лежит иммунозависимое воспаление кожи, сопровождающееся повышенной ее чувствительностью к внешним и внутренним раздражителям, основу терапии составляют топические кортикостероиды, обладающие противовоспалительным и иммуносупрессивным свойствами [9—12].

Однако продолжительное применение топических кортикостероидов у детей может приводить к возникновению местных (атрофия и гиперпигментация кожи) и системных (угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, замедление роста) нежелательных явлений, а также сопровождается развитием привыкания, что значительно снижает эффективность лечения. Все вышеуказанное подчеркивает необходимость разработки подходов к наружной терапии atopического дерматита у детей, позволяющих добиться уменьшения длительности непрерывного применения топических кортикостероидов.

Современными зарубежными исследованиями установлена важная роль в патогенезе атопического дерматита нарушений эпидермального барьера кожи, в частности увеличения сухости и трансэпидермальной потери воды, что создает условия для поступления аллергенов трансдермально с вовлечением механизмов, приводящих к повреждению кожи, ранней сенсibilизации организма и инициации воспаления [12—15]. В патогенезе атопического дерматита большое значение придается генетически детерминированному повреждению кожного барьера, опосредованному нарушением процессов кератинизации, в частности дефектом синтеза структурообразующих белков и изменениями липидного состава кожи. В результате происходит нарушение формирования нормального рогового слоя, что клинически проявляется выраженной сухостью кожи. В отдельных работах показана эффективность применения наружных смягчающих и увлажняющих средств в терапии атопического дерматита, позволяющих уменьшить патологическую сухость кожи и тем самым препятствовать развитию воспаления [16—30].

Одним из новых смягчающих средств является Локобейз Рипеа. Препарат представляет собой специально разработанный крем с высоким содержанием липидов, идентичных липидам кожи (холестерин, церамид III, свободные жирные кислоты) и представленных в соотношении, оптимальном для ускорения восстановления барьерной функции кожи. В ходе ранее проводившихся исследований было показано, что Локобейз Рипеа ускоряет разрешение симптомов обострения, повышает эффективность терапии топическими кортикостероидами и уменьшает потребность в их применении [29, 30].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности наружного использования Локобейз Рипеа в течение одного года у детей в возрасте от 6 мес. до 12 лет, страдающих атопическим дерматитом средней степени тяжести.

Материал и методы

Под наблюдением в отделении детской дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» находились 30 детей (13 мальчиков и 17 девочек) в возрасте от 6 мес. до 12 лет, больных атопическим дерматитом с клиническими проявлениями средней степени тяжести (SCORAD ≥ 20 и ≤ 60 баллов). По клиническим формам заболевания больные были распределены следующим образом: экссудативная форма атопического дерматита не наблюдалась ни у одного пациента, у 16 (53%) больных диагностирована эритематозно-сквамозная форма, у 8 (27%) — эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, у 6 (20%) — лихеноидная форма. Пациенты случайным образом были разделены на две группы (по 15 человек в каждой): получавшие наружную терапию кремом Локобейз Рипеа или кремом Ато-

дерм® в течение 1 года с добавлением при необходимости лечения 0,1% мазью гидрокортизона 17-бутирата (Локоид®) 1—3 раза в сутки. Состав крема Локобейз Рипеа: вазелин, вода, парафин, вазелиновое масло, глицерин, сорбитан олеат, воск карнауба, холестерин, церамид III, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, карбомер, трометамин.

Состав крема Атодерм®: вазелиново-глицериновый комплекс в дисперсном состоянии, различные полисахариды растительного происхождения, натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, витамин Е, феноксиэтанол, парабыны.

Наблюдение за пациентами проводили до окончания периода лечения (примерно 1 год).

Системная терапия в обеих группах включала в себя антигистаминные препараты (супрастин, фенкарол, зиртек), дезинтоксикационные (энтеросгель, лактофильтрум, тиосульфат натрия) и десенсибилизирующие средства (хлорид кальция, глицерофосфат кальция).

Расчет необходимого количества мази Локоид® производился по нижеприведенной формуле с округлением в большую сторону до кратного содержащемуся в тубе:

Количество препарата (г) = площадь поражения (см²) · 0,00154 · частота нанесения (раз в день) · количество дней до очередного визита.

Для объективной оценки степени тяжести клинических проявлений атопического дерматита и эффективности проводимой терапии у всех наблюдаемых нами больных был использован индекс SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis). Величина индекса SCORAD рассчитывалась по формуле:

$$\text{Индекс SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C,$$

где А — сумма баллов распространенности поражения кожи — площадь поражения кожи оценивали по правилу «девятки» (площадь ладонной поверхности кисти больного равнялась 1%);

В — сумма баллов интенсивности клинических проявлений атопического дерматита (эритема, отек/папула, экссудация/корки, эскориации, лихенификация, сухость кожи). Каждый признак оценивался по шкале от 0 до 3 баллов: 0 — отсутствие признака, 1 — признак слабовыражен, 2 — признак выражен умеренно, 3 — признак выражен резко;

С — сумма баллов субъективных симптомов (зуд, нарушение сна). Каждый признак оценивался по шкале от 0 до 10 баллов.

Значения индекса SCORAD < 20 баллов соответствовали легкой степени тяжести заболевания, от 20 до 60 — средней степени тяжести, более 60 — тяжелой степени тяжести.

Определение качества жизни проводили у детей в возрасте ≥ 5 лет с помощью вопросника качества жизни Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) с периодичностью 1 раз в 3 мес. Оценива-

лись следующие параметры: симптомы и ощущения, досуг, межличностные взаимоотношения, лечение, школа и отдых, сон. Степень снижения качества жизни выражали в процентах.

Для объективной оценки эффективности лечения при каждом визите больного исследователем проводилось измерение влажности кожи (корнеометрия) с помощью датчика Corneometer® CM 825, трансэпидермальной потери воды с помощью датчика Tewameter® TM 300, pH-метрия с помощью датчика Skin-pH-Meter® PH 905 на оборудовании Multi Probe Adapter MPA 5 производства COURAGE+KHAZAKA electronic GmbH (Германия). Расчеты и сохранение результатов исследования каждым датчиком осуществлялись с помощью программного обеспечения в базе данных. Результаты регистрировались в виде цифровых значений. Пределы нормальных значений показателей корнеометрии составляли от 40 и выше, теваметрии — ниже 12, pH-метрии в пределах 5,5—5,8.

Критерием эффективности лечения служило достижение положительных клинических результатов в виде уменьшения или полного разрешения зуда, признаков воспаления на коже и положительной динамики показателей инструментальных методов обследования кожи.

Клиническое выздоровление — полное разрешение кожного процесса.

Значительное улучшение — снижение величины индекса SCORAD не менее чем на 75% по сравнению с исходными данными, уменьшение выраженности сухости кожи (по показателям корнеометрии и теваметрии) не менее чем на 75% по сравнению с исходными данными.

Улучшение — снижение величины индекса SCORAD менее чем на 75%, но более 25% по сравнению с исходными показателями, положительная динамика по данным корнеометрии и теваметрии.

Без изменений — снижение величины индекса SCORAD менее чем на 25 или отсутствие изменений по сравнению с исходными данными, а также уменьшение выраженности сухости кожи менее чем на 25% или отсутствие изменений по сравнению с исходными (по показателям теваметрии и корнеометрии).

Ухудшение — ухудшение состояния кожных покровов по сравнению с исходным, отрицательная динамика данных корнеометрии и теваметрии.

Результаты

В 1-ю группу входило 15 детей в возрасте от 6 мес. до 12 лет, больных атопическим дерматитом в стадии обострения с клиническими проявлениями средней степени тяжести, в наружной терапии которых применяли крем Локобейз Рипеа и мазь Локоид®. В период обострения мазь Локоид® применялась 2 раза в сутки в течение 5—7 дней, затем в режиме через день на протяжении 7 дней, затем 2 раза в неделю на протяжении 14 дней. Крем Локобейз Рипеа применяли в виде аппликаций 1—2 раза

в сутки в период обострения с последующим переходом на применение 1 раз в сутки. Среднее значение индекса SCORAD на момент включения пациентов в исследование составило $47,0 \pm 10,8$ балла. Пациенты с экссудативной формой атопического дерматита не были включены в исследование. У 8 наблюдаемых пациентов отмечалась эритематозно-сквамозная форма атопического дерматита, у 5 — эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, у 2 — лихеноидная форма. Число рецидивов, возникших в течение года перед началом лечения у пациентов данной группы, равнялось в среднем $5,9 \pm 0,9$.

Во 2-ю группу входило 15 детей в возрасте от 1 года до 12 лет, больных атопическим дерматитом, с клиническими проявлениями средней степени тяжести, в наружной терапии которых применяли крем Атодерм® и мазь Локоид®. Крем Атодерм® назначали в виде аппликаций 2 раза в сутки на протяжении всего периода исследования. Мазь Локоид® применяли в период обострения 2 раза в сутки в течение 5—7 дней, затем в режиме через день на протяжении 7 дней, затем 2 раза в неделю на протяжении 14 дней. Среднее значение индекса SCORAD составило $44,1 \pm 14,9$ балла. У 8 пациентов наблюдалась эритематозно-сквамозная форма атопического дерматита, у 3 — эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, у 4 — лихеноидная форма. Число рецидивов, развившихся в течение года до начала лечения у пациентов данной группы, составляло в среднем $6,1 \pm 1,2$.

У всех пациентов 1-й группы лечения к концу 7-го дня лечения наблюдали улучшение кожного патологического процесса. У 3 (20%) детей наблюдалось значительное улучшение, у 12 (80%) — улучшение. Среднее значение индекса SCORAD составило $30,1 \pm 3,5$ балла (рис. 1). Отмечалось уменьшение выраженности эритемы, инфильтрации, сухости и шелушения в очагах поражения, а также их размеров или полное разрешение воспаления и папулезных высыпаний. Кроме того, нами констатировано уменьшение сухости всех кожных покровов. У пациентов 2-й группы на 7-й день от начала лечения значительное улучшение кожного процесса наблюдалось у 1 (6,7%) пациента, улучшение — у 13 (86,7%), отсутствие положительной динамики в лечении — у 1 (6,7%), ухудшения не отмечено ни у одного пациента. Среднее значение индекса SCORAD составило $31,2 \pm 4,3$ балла. Улучшение кожного процесса заключалось в частичном разрешении очагов поражения, уменьшении в них отечности, эритемы и инфильтрации, а также сухости и шелушения кожных покровов. У всех наблюдаемых пациентов уменьшилась интенсивность зуда, улучшился сон.

Через месяц от начала лечения в 1-й группе клиническое выздоровление наблюдалось у 1 (6,7%) ребенка, значительное улучшение — у 10 (66,7%), улучшение — у 4 (26,7%), ухудшения кожного про-

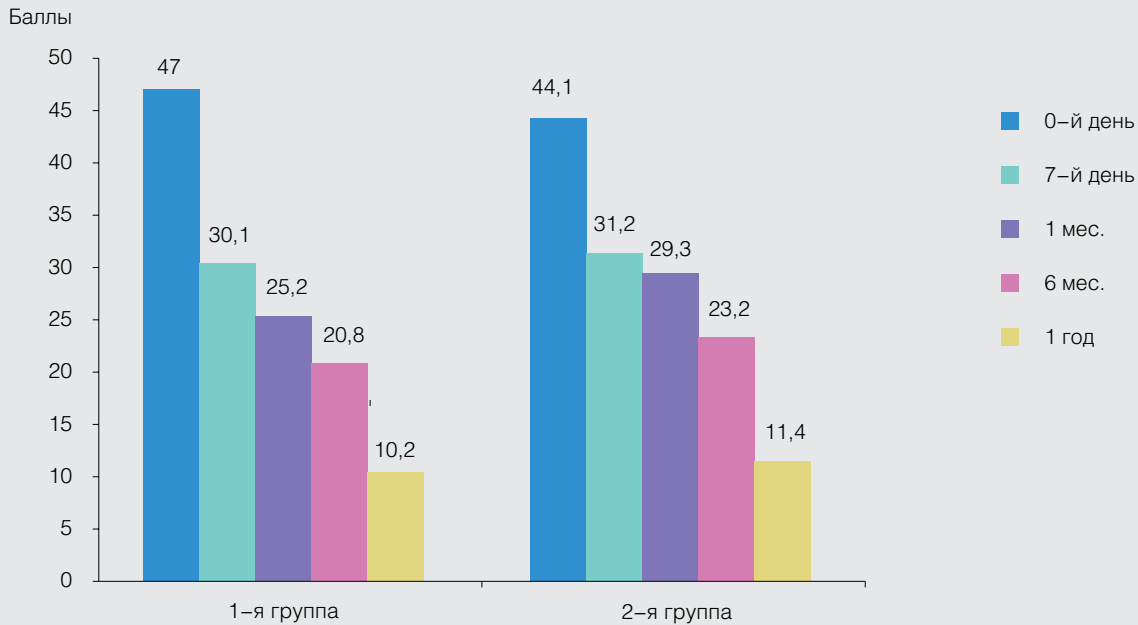


Рис. 1. Динамика индекса SCORAD при лечении больных атопическим дерматитом кремом Локобейз Рипеа в сочетании с мазью Локоид® (1-я группа) и кремом Атодерм® в сочетании с мазью Локоид® (2-я группа)

цесса не отмечено. Среднее значение индекса SCORAD составило $25,2 \pm 8,9$ балла. Во 2-й группе значительное улучшение наблюдали у 8 (53,3%) пациентов, улучшение — у 7 (46,7%), ухудшения кожного процесса не отмечалось. Среднее значение индекса SCORAD составило $29,3 \pm 5,4$ балла.

Через 6 мес. от начала лечения в 1-й группе клиническое выздоровление наблюдалось у 2 (13,3%) пациентов, значительное улучшение — у 12 (80%), улучшение — у 1 (6,7%). У пациентов данной группы средний показатель индекса SCORAD уменьшился и составил $20,8 \pm 14,4$ балла. Во 2-й группе через 6 мес. от начала терапии клиническое выздоровление наблюдалось у 1 (6,7%) пациента, значительное улучшение — у 9 (60%), улучшение — у 5 (33,3%). Средняя величина индекса SCORAD составила $23,2 \pm 4,8$ балла.

К окончанию лечения в 1-й группе клиническое выздоровление наблюдали у 4 (26,7%) пациентов, значительное улучшение — у 11 (73,3%). Среднее значение индекса SCORAD составило $10,2 \pm 8,9$ балла, что значительно ниже исходного показателя до лечения ($47,0 \pm 10,8$ балла). В результате проведенного лечения уменьшилось число рецидивов в течение года с $5,9 \pm 0,9$ до $3,6 \pm 1,2$. Рецидивы были связаны с погрешностями в питании, приемом лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, стрессовыми ситуациями. У пациентов 2-й группы через год от начала лечения наблюдалось улучшение клинической картины заболевания, субъективных ощущений и качества жизни

больных, уменьшение частоты развития рецидивов. Клиническое выздоровление достигнуто у 2 (13,3%) пациентов, значительное улучшение — у 10 (66,7%), улучшение — у 3 (20%). Средняя величина индекса SCORAD составила $11,4 \pm 8,6$ балла. Уменьшилось число рецидивов, развившихся в течение года, которое составило у пациентов данной группы $4,1 \pm 0,8$ (до лечения — $6,1 \pm 1,2$).

На протяжении всего периода лечения у пациентов обеих групп рассчитывалась суточная и месячная потребность в использовании мази Локоид®. На момент начала лечения суточная потребность в использовании мази Локоид® у пациентов 1-й группы, применявших крем Локобейз Рипеа, составила в среднем $2,3 \pm 2,0$ г, у пациентов 2-й группы, применявших крем Атодерм® — $2,9 \pm 2,7$ г. К окончанию 1-го месяца лечения суточная потребность в использовании мази Локоид® у пациентов 1-й группы составила в среднем $1,9 \pm 0,6$ г, месячная потребность — $60,3 \pm 8,2$ г, у пациентов 2-й группы — соответственно $2,1 \pm 1,1$ и $58,1 \pm 5,3$ г.

Через 6 мес. от начала лечения суточная потребность в мази Локоид® у пациентов 1-й группы составила $1,8 \pm 0,3$ г, месячная потребность — $30,5 \pm 4,6$ г, что значительно меньше месячной потребности в препарате в начале терапии ($60,3 \pm 8,2$ г). У пациентов 2-й группы суточная потребность в использовании мази Локоид® составила в среднем $2,0 \pm 0,5$ г, месячная потребность — $38,2 \pm 6,4$ г.

Через год от начала лечения у пациентов, получавших крем Локобейз Рипеа и мазь Локоид®,

месячная потребность в применении топического глюкокортикостероида значительно уменьшилась и к окончанию наблюдения составила $20,6 \pm 3,4$ г (до лечения $60,3 \pm 8,2$ г). У пациентов, получавших крем Атодерм® в сочетании с мазью Локоид®, месячная потребность в глюкокортикостероидном препарате также уменьшилась и составила $28,9 \pm 5,8$ г (до лечения $58,1 \pm 5,3$ г), но оказалась выше, чем у пациентов 1-й группы (рис. 2).

В течение всего периода наблюдения у пациентов обеих групп с помощью инструментальных методов обследования оценивали показатели барьерной функции кожи — сухость (корнеометрия), трансэпидермальную потерю воды (теваметрия) и pH. У пациентов 1-й группы в начале лечения среднее значение показателя корнеометрии составило $19,2 \pm 5,1$, теваметрии — $38,0 \pm 15,1$, pH-метрии — $5,9 \pm 0,6$, у пациентов 2-й группы — соответственно $22,5 \pm 9,3$, $34,8 \pm 15,6$ и $6,0 \pm 0,9$. На 7-й день лечения показатели барьерной функции кожи улучшились в обеих группах: у пациентов 1-й группы среднее значение показателя корнеометрии составило $30,5 \pm 3,1$, теваметрии — $26,5 \pm 7,6$, pH-метрии — $5,8 \pm 1,1$, у пациентов 2-й группы — соответственно $28,9 \pm 6,8$, $28,4 \pm 3,2$, и $5,8 \pm 1,5$ (рис. 3, 4).

Через месяц у пациентов 1-й группы среднее значение показателя корнеометрии равнялось $35,4 \pm 9,2$, теваметрии — $24,8 \pm 2,3$, pH-метрии — $5,7 \pm 0,4$, у пациентов 2-й группы — соответственно $30,5 \pm 9,1$, $25,1 \pm 5,8$ и $5,8 \pm 0,9$. Значительно улучшились показатели барьерной функции кожи у пациентов 1-й группы. Через 6 мес. от на-

чала лечения средние значения этих показателей соответствовали у больных 1-й группы — $39,15 \pm 8,3$, $15,9 \pm 5,7$ и $5,6 \pm 0,9$, у больных 2-й группы — $38,3 \pm 5,7$, $19,8 \pm 3,5$ и $5,8 \pm 1,2$.

Через год от начала лечения у пациентов 1-й и 2-й групп лечения установлено как субъективное, так и объективное улучшение состояния кожных покровов. Инструментальными исследованиями более выраженная динамика показателей барьерной функции кожи выявлена у пациентов 1-й группы, в терапии которых применяли крем Локобейз Рипеа: среднее значение показателя корнеометрии составило $48,9 \pm 9,8$ (до лечения — $19,2 \pm 5,1$), теваметрии — $12,0 \pm 2,6$ (до лечения — $38,0 \pm 15,1$), pH-метрии — $5,5 \pm 0,9$ (до лечения — $5,9 \pm 0,6$). При клиническом осмотре у всех пациентов уменьшились сухость и шелушение кожных покровов. Субъективно все больные отмечали длительное увлажнение кожи в течение дня. У пациентов 2-й группы, в терапии которых применяли крем Атодерм®, среднее значение показателя корнеометрии составило $43,4 \pm 9,2$, теваметрии — $13,8 \pm 3,3$, pH-метрии — $5,6 \pm 0,8$ (см. рис. 3, 4).

Большинство пациентов обеих групп отмечали значительное улучшение качества жизни в течение периода наблюдения. Степень снижения качества жизни, определяемого по шкале CDLQI, на момент включения в исследование у пациентов 1-й группы составила $27,9 \pm 5,1\%$, у пациентов 2-й группы — $23,8 \pm 1,3\%$, через 6 мес. от начала лечения — соответственно $19,2 \pm 5,1$ и $19,1 \pm 1,5\%$, к окончанию лечения — $5,7 \pm 2,5$ и $6,2 \pm 0,9\%$ (рис. 5).

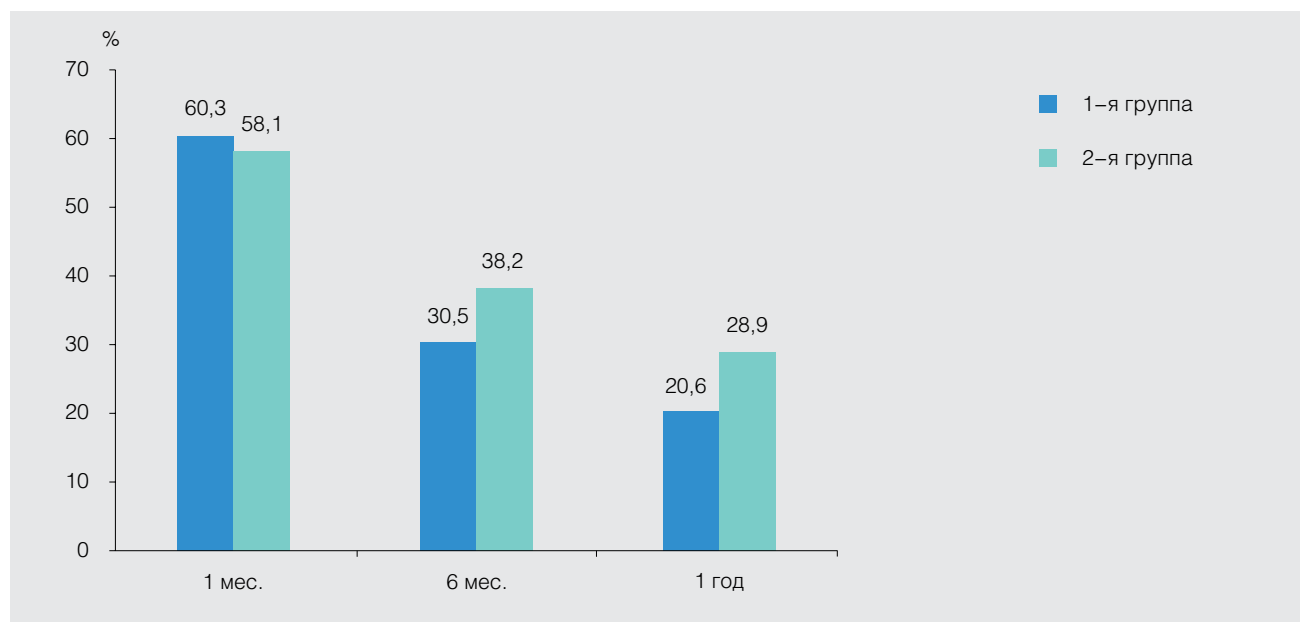


Рис. 2. Месячная потребность в использовании мази Локоид® у больных atopическим дерматитом на фоне применения крема Локобейз Рипеа (1-я группа) и крема Атодерм® (2-я группа)

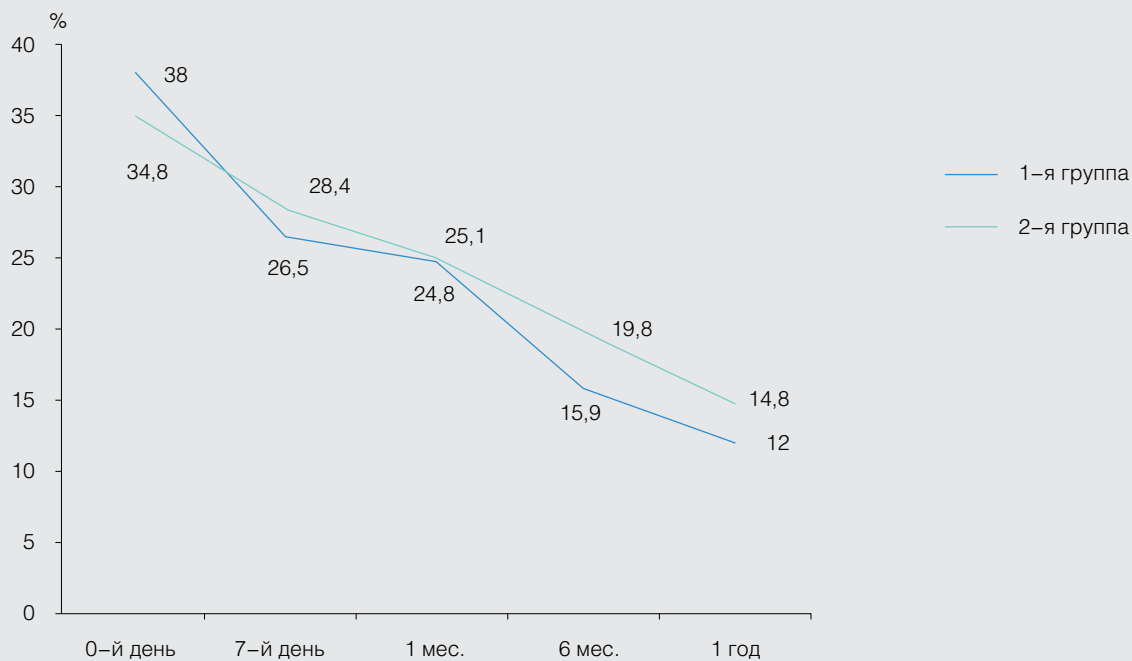


Рис. 3. Динамика показателя трансэпидермальной потери воды у больных атопическим дерматитом при лечении кремом Локобейз Рипеа в сочетании с мазью Локоид® (1-я группа) и кремом Атодерм® в сочетании с мазью Локоид® (2-я группа)

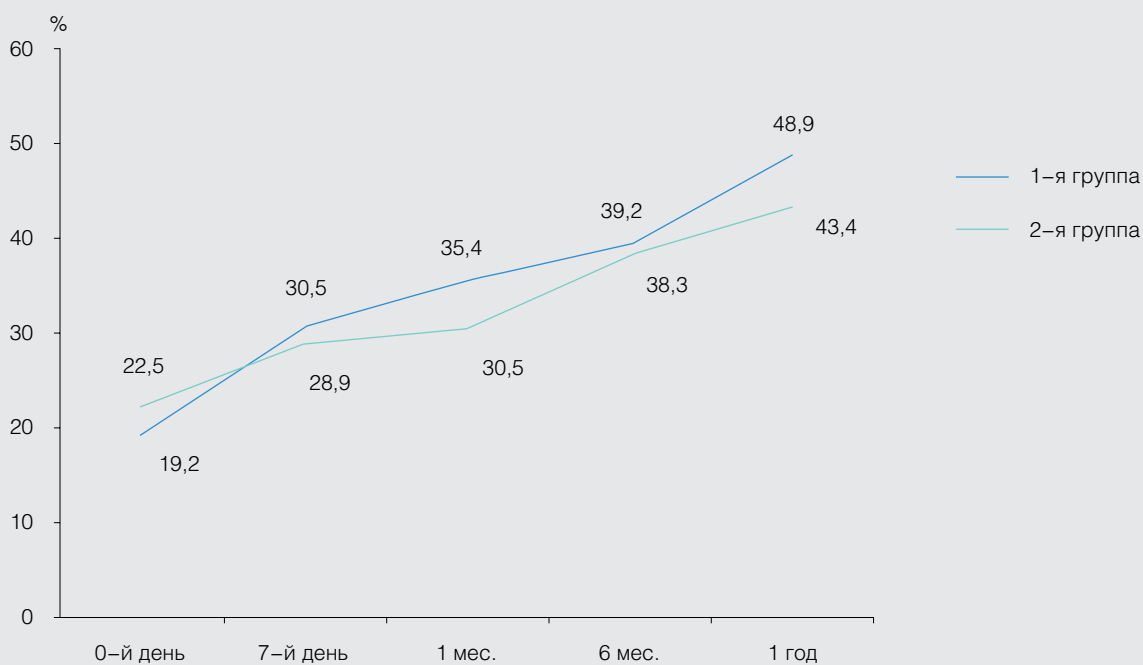


Рис. 4. Динамика показателя сухости кожи (корнеометрия) у больных атопическим дерматитом при лечении кремом Локобейз Рипеа в сочетании с мазью Локоид® (1-я группа) и кремом Атодерм® в сочетании с мазью Локоид® (2-я группа)

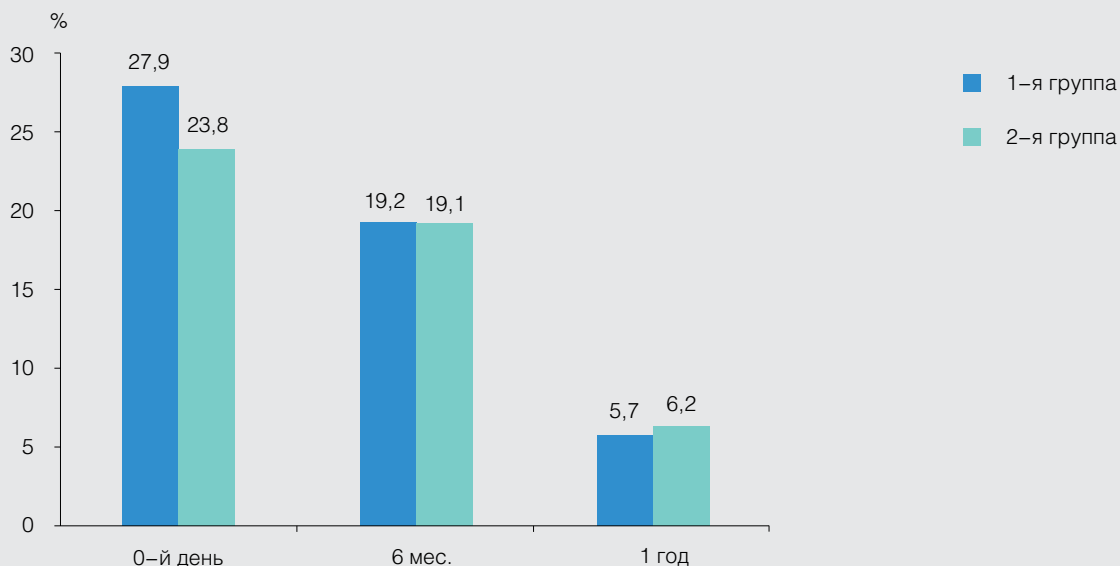


Рис. 5. Изменение степени снижения качества жизни (CDLQI) у больных атопическим дерматитом на фоне лечения кремом Локобейз Рипеа в сочетании с мазью Локоид® (1-я группа) и кремом Атодерм® в сочетании с мазью Локоид® (2-я группа)

Обсуждение

В проведенном нами сравнительном исследовании эффективности применения двух средств наружного действия — крема Локобейз Рипеа и крема Атодерм® у детей, больных атопическим дерматитом средней степени тяжести, получены положительные результаты в виде улучшения клинической картины заболевания — уменьшения сухости и шелушения кожных покровов, выраженности зуда, полного или частичного разрешения воспалительного процесса, улучшения сна, значительного улучшения показателей качества жизни, а также улучшение барьерной функции кожи (по данным инструментальных методов обследования — корнеометрии, теваметрии, рН-метрии). Через год от начала терапии более выраженный эффект достигнут у пациентов, применявших крем Локобейз Рипеа. У пациентов данной группы на фоне использования указанного эмоленга установлена более низкая месячная потребность в топическом глюкокортикостероидном препарате (мази Локоид®) по сравнению с больными, применявшими крем Атодерм® ($20,6 \pm 3,4$ и $28,9 \pm 5,8$ г соответственно; см. рис. 2). Динамика показателей барьерной функции кожи была более выраженной у пациентов, использовавших крем Локобейз Рипеа, по сравнению с пациентами, применявшими крем Атодерм®, — средние значения показателей корнеометрии соответствовали $48,9 \pm 9,8$ и $43,4 \pm 9,2$, теваметрии — $12,0 \pm 2,6$ и $14,8 \pm 3,3$.

Полученные нами результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований, в ходе ко-

торых было показано, что применение крема Локобейз Рипеа ускоряет разрешение симптомов атопического дерматита, повышает эффективность терапии топическими кортикостероидами и уменьшает потребность в их использовании.

Заключение

Таким образом, сочетанное применение в наружной терапии больных атопическим дерматитом топических кортикостероидных препаратов и наружных увлажняющих/смягчающих средств позволяет наряду с положительными клиническими результатами достигнуть улучшения увлажненности кожи и уменьшения трансэпидермальной потери воды, что способствует снижению чувствительности кожи к различным ирритантам и аллергенам. Применение увлажняющих/смягчающих средств в наружной терапии больных атопическим дерматитом позволяет уменьшить потребность в топических кортикостероидных средствах, увеличить продолжительность безрецидивного периода, уменьшить степень тяжести клинических проявлений атопического дерматита.

Литература

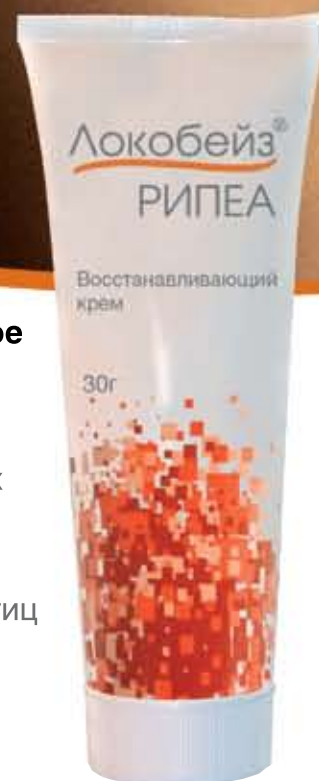
1. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008; № 5, 8—18.
2. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и терапии атопического дерматита у детей. *Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии.* М., 1998; 113—119.

3. Хаитов Р.М., Кубанова А.А. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту. М.: Фармарус Принт, 2002; 192 с.
4. Смолкин Ю.С., Чебуркин А.А., Ревакина В.А. Механизмы развития атопического дерматита у детей: Обзор литературы. Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2000; 45: 3: 25—29.
5. Деягин В.М., Румянцев А.Г. Атопический дерматит у детей. Современные концепции патогенеза и терапии: Руководство для практических врачей. М., 2004; 437 с.
6. Ellis C., Luger T. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II) Clinical update and current treatment strategie. Br J Dermatol. 2003; 48: 3—10.
7. Schultz-Larsen F., Hanifin J.M. Epidemiology of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am 2002; 22: 1—24.
8. Ring J., Przybilla B., Ruzicka T., eds. Handbook of Atopic Eczema, 2nd edn., Springer, Heidelberg, 2006.
9. Торопова Н.П. Патогенетические основы и ключевые принципы наружной терапии при атопическом дерматите у детей. Вопр. соврем. педиат. 2002; 1: 6: 80—83.
10. Хаитов Р.М., Кубанова А.А. Атопический дерматит: наружная терапия. Иллюстрированный атлас. М., 2002; 72.
11. Hiscott J., Pestka S. Cytokine and growth factor: Reviews. Amsterdam: Elsevier 2007; 545.
12. Leung D.Y. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 3: 302—318.
13. Leung D. Atopic dermatitis — An Update for the Next Millennium. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 132—135.
14. Leung D.Y., Jane N., Leo L. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. Curr Opin Immunol 2003; 15: 634—638.
15. Akdis C., Akdis M., Bieber T. et al. 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. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 152—169.
16. Elias P. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. J Invest Dermatol 2005; 125: 183—200.
17. Imokawa G., Abe A., Yin K. et al. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? Ibid 1991; 96: 523—526.
18. Nassif A., Chan S., Storrs G., Hanifin J. Abnormal skin irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. Arch Dermatol 1994; 130: 1402—1407.
19. Di Nardo A., Werlz P., Giannetti A., Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. Acta Derm Venerol 1998; 78: 27—30.
20. Aalto-Korte K., Turpeinen M. Transepidermal water loss predicts systemic absorption of topical hydrocortisone in atopic dermatitis. Br J Dermatol 1996; 135: 497—498.
21. Hanifin J., Hebert A., Mays S. Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis. Curr Ther Res 1998; 59: 227—233.
22. Lucky A., Leach A., Laskarzewski P., Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. Pediatr Dermatol 1997; 14: 321—324.
23. Long C., Mills C., Finlay A. A practical guide to topical therapy in children. Br J Dermatol 1998; 138: 293—296.
24. Chamlin S.L., Kao J., Freiden I.J. et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 198—208.
25. Wood L.C., Elias P.M., Calhoun C. et al. Barrier disruption stimulates interleukin-1 alpha expression and release from a preformed pool in murine epidermis. J Invest Dermatol 1996; 106: 397—403.
26. Taieb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. Contact Dermatitis 1999; 41: 177—80.
27. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006; 38: 441—6.
28. Cork M.J., Robinson D.A., Vasilopoulos Y. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 3—21.
29. Sator P., Schmidt J., Honigsmann H. et al. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. Am Acad Dermatol 2003; 48: 352—358.
30. Johansson S.G.O., Bieber T., Dahl R., et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 832—836.

Локобейз РИПЕА

Разработанное дерматологами увлажняющее косметическое средство с клинически доказанной способностью восстанавливать функцию кожного барьера

- характеризуется высоким содержанием липидов, идентичных липидам здоровой кожи, в соотношении, оптимальном для быстрого восстановления барьерной функции кожи
- создано с использованием современной технологии наночастиц
- быстро и эффективно восстанавливает функцию кожного барьера при атопическом и контактном дерматите, а также при других состояниях, сопровождающихся сухостью кожи, обусловленной дефицитом эссенциальных липидов



Локобейз РИПЕА

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОГО И СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У ЖЕНЩИН С ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

И.Г. СЕРГЕЕВА, Ю.М. КРИНИЦЫНА, Е.А. СНИСАРЕНКО, И.А. ДАНИЛИНА, О.П. ЛЯМКИНА

Analysis of the reproductive and somatic health indices in women with sexually transmitted diseases

I.G. SERGEYEVA, YU.M. KRINITSYNA, E.A. SNISARENKO, I.A. DANILINA, O.P. LYAMKINA

Об авторах:

И.Г. Сергеева — доцент кафедры фундаментальной медицины НГУ, д.м.н.

Ю.М. Криницына — профессор кафедры фундаментальной медицины НГУ, д.м.н.

Е.А. Снисаренко — врач-гинеколог Центра семейной медицины «Здравица», г. Новосибирск, к.м.н.

И.А. Данилина — врач-гинеколог Центра семейной медицины «Здравица», г. Новосибирск

О.П. Лямкина — врач-гинеколог клиники «Здоровье», г. Новосибирск

Изучено состояние репродуктивного и соматического здоровья у 60 женщин, больных инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Установлено, что у социально благополучных пациенток молодого возраста с ИППП, настроенных в перспективе на рождение ребенка, выявляется высокая частота патологии репродуктивной сферы (в том числе связанная с ИППП в анамнезе) и сопутствующей соматической патологии. Показана эффективность комплексной терапии микстинфекций у пациенток комбинированным препаратом сафоцид.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, репродуктивное здоровье, эпидемиологические особенности социально благополучных групп.

The reproductive and somatic health condition was studied in 60 women suffering from sexually transmitted diseases.

It was established that a high rate of reproductive sphere pathologies (including related to STDs in the anamnesis) of the concomitant somatic pathology is developed in socially secure young patients suffering from STDs and intending to have a baby in the future. Efficacy of the complex therapy of mixed infections with Safocid, a combined drug, was demonstrated.

Key words: urogenital infections, reproductive health, epidemiological characteristics in socially secure groups.

Вопросы репродуктивного здоровья женщин России привлекают все большее внимание специалистов, что связано с неблагоприятной демографической ситуацией. Для сохранения репродуктивного здоровья женщин существенное значение имеет профилактика нежелательной беременности и инфекций, передаваемых половым путем, как наиболее важных факторов, определяющих способность женщины к вынашиванию ребенка [1]. В структуре урогенитальных инфекций у женщин преобладают хронические и малосимптомные формы, отмечается многоочаговость инфицирования [2].

Среди ИППП выделяют инфекции, вызываемые облигатными патогенами (сифилис, гонорея, трихомоноз, урогенитальный хламидиоз), вирусные инфекции (герпес, папилломавирусная инфекция) и вызываемые условно-патогенной микрофлорой (*M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *Candida spp.*). Эти заболевания являются основными причинами воспалительных изменений в органах уро-

генитальной системы. Наблюдаемая в последнее время ассоциация возбудителей ухудшает течение и прогноз заболеваний [3].

К 2007 г. заболеваемость ИППП в России находилась на уровне 457,6 на 100 000 населения, в Сибирском федеральном округе — 652,4 на 100 000 населения [4]. Наиболее высокая заболеваемость зарегистрирована в отношении трихомонадной инфекции.

В структуре инфекционных заболеваний влагалища на долю кандидозного вульвовагинита приходится до 20—30%. При исследовании вагинального отделяемого наиболее часто определяется *Candida albicans*; кандидоз, вызванный другими грибами рода не *Candida*, относится к осложненным формам [5]. Большинство штаммов грибов рода *Candida* чувствительны к применяемым антимикотикам [6].

Среди возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов особое место занимают микроорганизмы семейства *Mycoplasmataceae*. Удельный вес заболеваний, вызванных этими микроорганизмами, по данным ВОЗ, составляет до 37,6%. *M. genitalium* считают патогенным видом, так как возбудитель выделяют при

наличии признаков воспаления органов мочеполовой системы [7]. *M. hominis* и *U. urealyticum* являются условно-патогенными возбудителями, вопрос о роли этих микроорганизмов в развитии воспалительных заболеваний урогенитальной системы остается дискутабельным [8].

Этиологически значимыми микроорганизмами в развитии неспецифических вульвовагинитов являются *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* [9].

В глобальной стратегии профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними в 2006—2015 гг. ВОЗ [10] предлагается синдромальный подход к лечению ИППП по семи синдромам: вагинальные выделения, выделения из мочеиспускательного канала, язвы половых органов, боль внизу живота, отек мошонки, паховый лимфаденит, конъюнктивит новорожденных, стратегии выявления и лечения бессимптомных инфекций у женщин, направленные на активное выявление ИППП при обращении к различным специалистам, а также лучшее информирование женщин об индивидуальном риске.

По данным литературы, частота выбора практическими врачами препаратов, не обладающих доказанной эффективностью в терапии ИППП (иммуномодуляторы, антимикотики, витамины, ферментные препараты, пробиотики), является неоправданно высокой, что приводит к полипрагмазии в лечении ИППП [11]. В настоящее время преимущественным методом лечения ИППП является кратковременное, зачастую однократное применение высокоэффективных лекарственных средств в высоких дозировках [12]. Назначают также комбинированные препараты (сафоцид: 1 г азитромицина, 2 г секнидазола, 150 мг флуконазола), позволяющие проводить синдромальную терапию и терапию микстинфекций [3].

Наблюдающееся изменение социальной структуры общества приводит к индивидуализации подходов к ведению пациентов с ИППП. На сегодняшний день не только произошло разделение медицины на платную и бесплатную, что определяет выбор и количество проводимых пациенту обследований, но и предлагаются различные варианты посещения специалистов в условиях медицинских центров — наблюдение в многопрофильной клинике или консультативные приемы отдельных специалистов узкого профиля.

Целью исследования явилось изучение состояния репродуктивного и соматического здоровья у женщин с ИППП, регулярно наблюдавшихся в Центре семейной медицины до эпизода ИППП, и пациенток консультативного гинекологического приема медицинского центра, обратившихся непосредственно для лечения данного случая ИППП, а также оценить эффективность комплексной терапии микстинфекций комбинированным препаратом сафоцид в этих группах пациенток.

Материал и методы

Для изучения особенностей здоровья женщин репродуктивного возраста с ИППП обследованы 30 женщин в возрасте от 22 до 47 лет (средний возраст $27 \pm 3,3$ года) с острыми проявлениями ИППП, обратившихся для лечения к гинекологу негосударственного Центра семейной медицины. Обязательным условием являлось наблюдение пациенток в центре до данного случая ИППП. Группу сравнения составили 30 женщин в возрасте от 23 до 44 лет (средний возраст $31,6 \pm 5,2$ года) с проявлениями ИППП, обратившихся к гинекологу для лечения данного случая ИППП в медицинский центр, работающий в режиме консультативных приемов.

Использовали общепринятые методики: сбор анамнеза, клинико-лабораторный мониторинг (осмотр гинеколога, пальпация, комплекс лабораторных исследований, ультразвуковое исследование органов малого таза). Особое внимание уделяли возрасту начала половой жизни, использованию контрацепции, предшествующим случаям ИППП и исходам беременностей.

Диагностику патогенной и условно-патогенной флоры во всех случаях осуществляли одними и теми же методами: микроскопическим, культуральным (трихомоноз, кандидоз, инфицирование *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*), полимеразной цепной реакции — ПЦР (вирус простого герпеса, вирус папилломы человека — ВПЧ, хламидиоз), иммуноферментного анализа (хламидиоз, сифилис). Всем пациенткам было проведено обследование на гепатиты и ВИЧ-инфекцию.

В условиях Центра семейной медицины пациентки наблюдались у различных специалистов, все данные о сопутствующей патологии были отражены в единой амбулаторной карте, в Центре консультативного приема информация о сопутствующей патологии была получена со слов пациенток.

При наличии микстинфекций ИППП у 24 пациенток проводили лечение препаратом сафоцид, препарат назначали однократно, контроль излеченности проводили в зависимости от выявленных возбудителей ИППП в соответствии с клиническими рекомендациями «Дерматовенерология, 2008» [12].

Результаты

Для пациенток, наблюдавшихся в Центре семейной медицины, было характерно позднее начало половой жизни — с 16 до 23 лет (средний возраст $18,6 \pm 1,8$ года), высокая частота использования контрацептивных средств — 79,3%, из них 44,8% применяли барьерные методы, 34,5% — оральные контрацептивы.

Наличие беременности в анамнезе отметили 13 (44,8%) пациенток. Из них прерывание беременности было у 9 (30%) женщин (12 из 19 беременностей), в 2 (6,6%) случаях были выкидыши на сроке до 12 нед. (обнаружены генетические аномалии пло-

да). Детей имели 7 (24,1%) пациенток. У одной пациентки диагностировано бесплодие.

Предшествующие ИППП имели 50% женщин, гинекологические заболевания — 65,5%. Наиболее распространенным заболеванием являлась эрозия шейки матки — у 16 (53,3%) пациенток, реже среди сопутствующих заболеваний отмечались аднексит, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, миома, киста яичника.

Клиническими проявлениями ИППП у 75,8% женщин были выделения из влагалища, у 13,8% — болевой синдром в нижней части живота, у 13,8% — дизурия. Микстинфекция диагностирована у 62% пациенток. У 51,7% женщин выявлен кандидоз, у 48,3% — трихомоноз, у 24,1% — инфицирование *M. genitalium*, у 3,3% — хламидиоз, у 17,2% — ВПЧ-инфекция (обнаружены ВПЧ высокого онкогенного риска типов 16, 18, 35, 45, 56, 66).

Сопутствующая соматическая патология выявлена у 62% пациенток (у 34,5% — ЛОР-органов, у 31% — желудочно-кишечного тракта, у 17,3% — почек). У 31% женщин имелись кожные заболевания (акне, микозы стоп, вирусные инфекции), у 38% — мастопатия (у 6,8% была сделана резекция фиброаденомы молочной железы), у 17% — дорсопатия, у 13,8% — непереносимость лекарственных средств. Данные состояния создавали неблагоприятный фон при назначении антибиотикотерапии ИППП.

Пациентки, обращавшиеся на разовые консультации в медицинский центр, указывали на начало половой жизни в возрасте от 17 до 26 лет (средний возраст $19,4 \pm 1,5$ года). Различные методы контрацепции применяли 53,3% женщин: 26,6% — барьерную контрацепцию, 23,3% — оральные контрацептивы; одна пациентка в течение 9 лет применяла внутриматочную спираль, вызвавшую эндометрит.

Наличие беременности в анамнезе установлено у 20 (66,6%) пациенток. Из 42 беременностей закончились родами 18 (42,8%), детей имели 15 (50%) женщин. У 15 (50%) женщин в анамнезе были указания на аборт, из них у 3 (10%) — осложненные аборт (эндометрит, перфорация матки, остатки плодного яйца). У 3 (10%) пациенток в анамнезе были указания на выкидыши.

На предшествующие случаи ИППП указали 10 (33,3%) женщин. У всех пациенток данной группы диагностированы гинекологические заболевания: у 13 (43,3%) — эрозия шейки матки, у 11 — миома тела матки, у 7 — метрит, у 5 — эндометриоз, у 2 — эндоцервицит, у 2 — ретенционное образование яичника. У отдельных женщин выявлены полипы цервикального канала, эндометрия, гипоплазия матки.

Выделения из влагалища беспокоили 66,6% женщин, 47,4% жаловались на боли в нижней части живота. У 14 (46,6%) пациенток диагностирована микстинфекция. У 56,6% выявлено инфицирование *M. genitalium*, у 20% — кандидоз, у 13,3% — трихо-

моноз, у 6,6% — хламидиоз, у 10% — ВПЧ-инфекция (обнаружены ВПЧ высокого онкогенного риска типов 16, 18).

Данные о сопутствующей соматической патологии были собраны со слов пациенток, на наличие заболеваний указали 11 (36,6%) женщин (13,3% — на заболевание ЛОР-органов, 6,6% — желудочно-кишечного тракта, 6,6% — почек). О существовании кожного заболевания (хроническая экзема) сообщила только 1 женщина. На мастопатию указали 20% пациенток. У 4 (13,3%) женщин имели место аллергические реакции на лекарственные препараты.

Для лечения препаратом сафоцид были отобраны 24 пациентки с ИППП. У 6 женщин выявлены *T. vaginalis*, *C. albicans*, *Staph. epidermidis*, 5 — *Ch. trachomatis*, *T. vaginalis*, *C. albicans*, 5 — *M. genitalium*, *G. vaginalis*, *C. albicans*, 8 — *M. genitalium*, *Ur. urealyticum*, *C. albicans*.

Через 14 дней после окончания лечения проводили культуральное исследование на *T. vaginalis* и *C. albicans*, в результате которого у одной пациентки получены положительные результаты на *T. vaginalis*, вследствие чего ей был назначен альтернативный метод терапии. Через 1 мес. после лечения проводили контроль методом ПЦР для *M. genitalium* и *Ch. trachomatis* и культуральным методом для *Ur. urealyticum*, во всех случаях получен отрицательный результат.

Заключение

На сегодняшний день достаточно четко обозначены группы повышенного риска заражения ИППП, для которых характерны беспорядочные половые связи, раннее начало половой жизни, употребление алкоголя и наркотиков. Наше исследование включало социально благополучных женщин, считавших для себя приемлемым наблюдение в условиях коммерческой медицины и обращавшихся к гинекологу при появлении первых признаков ИППП. В то же время в рассматриваемых группах прослеживаются значительные проблемы в состоянии соматического и репродуктивного здоровья.

Для пациенток было характерно достаточно позднее начало половой жизни. Детей имели не все женщины (24,1% пациенток Центра семейной медицины и 50% пациенток консультативного центра), что свидетельствует о возможности рождения детей в последующем. В группе лиц, наблюдавшихся в условиях Центра семейной медицины, несмотря на высокую частоту применения контрацепции (в 80% случаев), 30% женщин имели в анамнезе аборт, 50% — предшествующие ИППП. В группе пациенток, предпочитающих эпизодические консультации, контрацепция применялась значительно реже (в 53,3% случаев), 50% женщин имели в прошлом аборт, 33,3% — предшествующие ИППП. Гинекологические заболевания были выявлены в обеих группах.

Важно отметить недостаточную осведомленность о сопутствующей патологии пациенток, предпочитавших эпизодические консультации, которые значительно реже отмечали наличие хронических соматических и кожных заболеваний, чем пациентки, наблюдавшиеся в Центре семейной медицины.

Таким образом, несмотря на молодой возраст и социальное благополучие, у пациенток с ИППП наблюдается высокая частота встречаемости заболеваний репродуктивной сферы (в том числе связанных с перенесенными ИППП) и сопутствующей патологии.

Однократный прием препарата сафоцид позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на организм при лечении пациенток с микстинфекцией.

Литература

1. Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье женщин России. 2008.
2. Липова Е.В., Витвицкая Ю.Г., Чекмарев А.С. Особенности клинического течения инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта женщин на современном этапе. III Всероссийский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Казань. 2009: 86.
3. Юнусова Е.И. «Сафоцид» — современные возможности эффективной терапии неосложненных микстинфекционных заболеваний уrogenитального тракта. Рос. журн. кож. и вен. бол. 2009; 6: 58—61.
4. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики. Вестн. дерматол. и венерол. 2008; 5: 8—18.
5. Игнатовский А.В., Соколовский Е.В. Вульвовагинальный кандидоз — практические аспекты. Вестн. дерматол. и венерол. 2009; 6: 113—115.
6. Кунцевич Л.Д., Шibaева Е.В., Мишанов В.Р., Воронова Н.Ю., Никифорова Е.В. Возбудители генитального кандидоза у женщин и их чувствительность к антимикотикам. Вестн. дерматол. и венерол. 2009; 4: 45—48.
7. Бенькович А.С., Шипицына Е.В., Савичева А.М., Соколовский Е.В. Инфекции, вызываемые *Mycoplasma genitalium*: клинические проявления, особенности диагностики и терапии. *Consilium medicum*. Дерматология. 2009; 1: 61—66.
8. Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н., Герасимова Н.М. и др. Генетические различия штаммов *M. hominis*, выделенных от женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Вестн. дерматол. и венерол. 2009; 6: 85—90.
9. Шаталова А.Ю. Значение условно-патогенных микроорганизмов в развитии неспецифических воспалительных процессов уrogenитальной системы женщин репродуктивного возраста. III Всероссийский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Казань. 2009: 91.
10. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними, 2006—2015 гг. Вестн. дерматол. и венерол. 2008; 4: 97—122.
11. Белькова Ю.А., Александрова О.Ю., Бережанский Б.В. и др. Представления практических врачей о сопутствующей неантибактериальной терапии инфекций, передающихся половым путем: результаты многоцентрового исследования. III Всероссийский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Казань. 2009. С. 74.
12. Кубанова А.А., редактор. Дерматовенерология. М.: ДЭКС-Пресс, 2008.

САФОЦИД

Простая арифметика эффективности

4 ТАБЛЕТКИ

ЭКОНОМИЧНОСТЬ



3 КОМПОНЕНТА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ



2 ЧЕЛОВЕКА

АНОНИМНОСТЬ



1 ПРИМЕНЕНИЕ

УДОБСТВО



STADA
C I S

МАКИЗФАРМА

Косметология



РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА И НЕСЛУЧАЙНОЙ ИНАКТИВАЦИИ ХРОМОСОМЫ X В ПАТОГЕНЕЗЕ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

А.Н. МАРЕЕВА

Role of polymorphism of the androgen receptor gene and non-random x chromosome inactivation in the pathogenesis of androgenic alopecia

A.N. MAREYEVA

Об авторах:

А.Н. Мареева — врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического отделения, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Представлены данные о молекулярно-генетических исследованиях механизмов развития андрогенной алопеции, а также взаимосвязи полиморфизма гена андрогенового рецептора по CAG-повтору в 1-м экзоне с андрогензависимыми заболеваниями, в том числе облысением.

Ключевые слова: алопеция, андрогеновый рецептор, полиморфизм гена.

The article presents data on molecular and genetic studies of mechanisms of development of androgenic alopecia as well as correlation between polymorphism of the androgen receptor gene by the CAG repeat length in exon 1 and androgen-dependent diseases including alopecia.

Key words: alopecia, androgen receptor, genetic polymorphism.

Андрогенная алопеция — заболевание, характеризующееся патологическим выпадением и истончением волос, преимущественно в лобно-теменной области. Различные виды алопеции составляют до 8% в структуре дерматологических заболеваний, из которых более 80% приходится на андрогенное выпадение волос [1]. Однако подходы к терапии андрогенной алопеции не всегда позволяют добиться существенных положительных результатов, что связано с особенностями патогенеза заболевания, а также применяемых методов диагностики.

В развитии облысения основная роль отводится повышенному образованию циркулирующих андрогенов, генетически обусловленной повышенной чувствительности волосяных фолликулов к андрогенам, в том числе при их нормальном синтезе в организме [2—4].

Известно, что волосяной фолликул входит в состав пилосебацеального комплекса, функционирование которого регулируется стероидными гормонами, в большей степени дигидротестостероном и тестостероном [5, 6]. Под действием фермента 5 α -редуктазы тестостерон в волосяном фолликуле трансформируется в дигидротестостерон, который после связывания с андрогеновым рецептором запускает механизмы,

приводящие к прекращению роста волоса (см. рис.). Однако уровень андрогенов и их основных метаболитов часто не превышает референсных значений у пациентов с андрогенным выпадением волос, что затрудняет тактику ведения больных. Недостаточная изученность патогенеза заболевания обуславливает низкую эффективность существующих лечебных мероприятий и диктует необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на уточнение механизмов, лежащих в основе развития облысения, которое сопряжено с косметическими дефектами и значительно снижает качество жизни больных, в особенности женщин молодого возраста [7].

В цикле роста волос выделяют несколько фаз в соответствии с происходящими изменениями метаболических процессов в фолликуле: фаза анагена (активного роста), занимающая по длительности в среднем 5—7 лет, промежуточная — катагена (покоя), продолжающаяся около 1—3 нед., и фаза телогена (выпадения), продолжительность которой составляет около 3 мес.

Андрогены, воздействуя на клетки волосяного фолликула, приводят к уменьшению продолжительности фазы анагена, снижению диаметра волосяного фолликула и волоса, скорости роста волос, а также изменению соотношения анагеновых и телогеновых волос [8—10].

В последние годы изучение роли генетических факторов в развитии андрогенной алопеции ста-

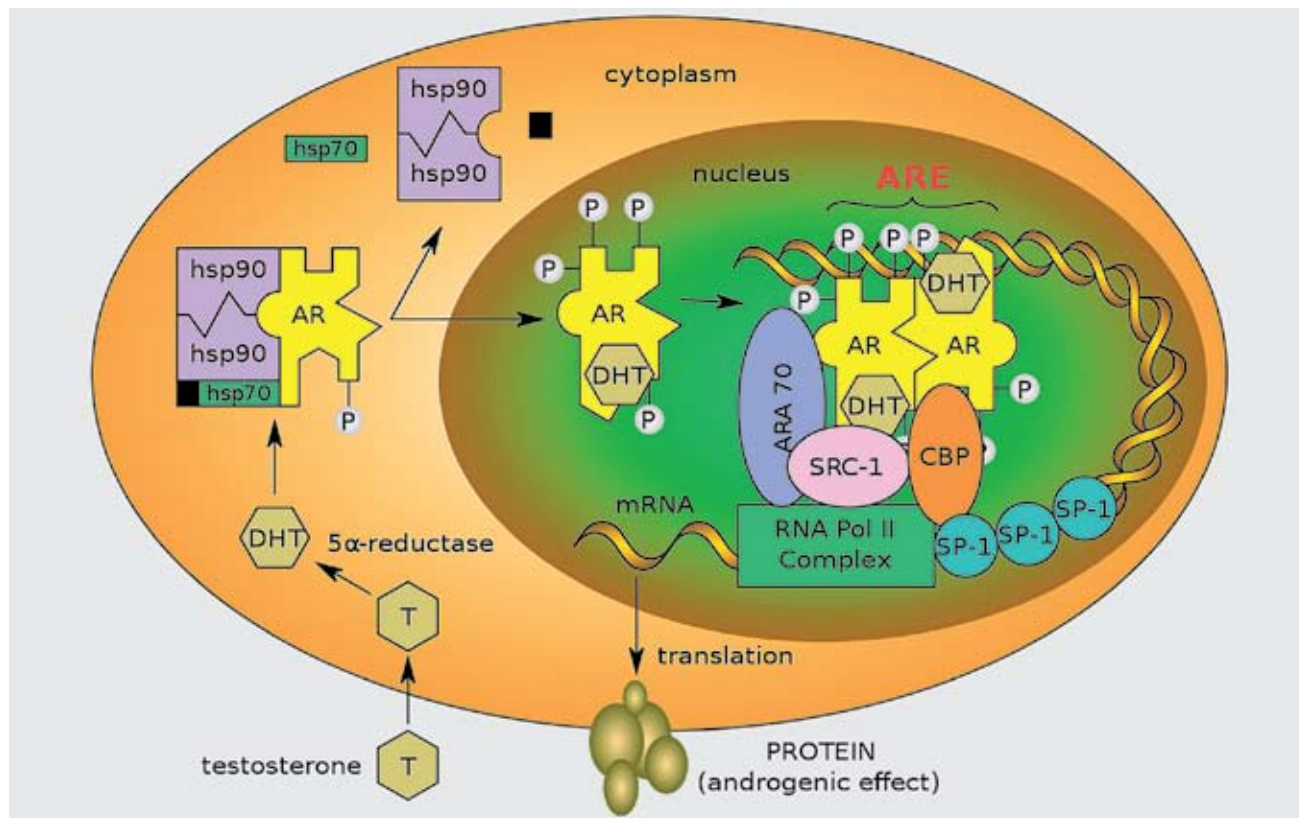


Рис. Механизмы реализации эффектов андрогенов (J. Marcus, 2010)

На рисунке изображена цепь последовательных реакций, приводящих к реализации андрогенных эффектов в клетке-мишени: превращение тестостерона (testosterone) в дигидротестостерон (DHT) под действием фермента 5 α -редуктазы (5 α -reductase), образование биологически активного комплекса андроген-андрогеновый рецептор (AR), конформационные изменения рецептора с последующим синтезом белковых продуктов (PROTEIN)

ло одним из приоритетных направлений научных исследований, в особенности у пациентов с отсутствием гиперандрогении, определяемой рутинными методами диагностики. Заболевание носит полигенный характер наследования, до настоящего времени триггерный ген не определен [4, 11, 12]. Изучение генов 5 α -редуктазы и ароматазы не выявило их существенной роли в генезе заболевания [11–13].

В настоящее время активно обсуждается значение гена андрогенового рецептора в реализации генетической предрасположенности к возникновению андрогензависимой алопеции [14–19]. Ген андрогенового рецептора принадлежит к семейству ядерных факторов транскрипции, расположен на X-хромосоме в положении Xq 11–12 и имеет три функциональных домена: трансактиваторный домен, ДНК-связывающий домен, лигандсвязывающий домен [20, 21]. Ген андрогенового рецептора содержит полиморфный участок CAG-повторов в 1-м экзоне, который кодирует полиглутаминовую цепь на N-конце трансактиваторного домена [20, 22]. В общей популяции число CAG-повторов гена андрогенового рецептора варьирует от 11 до 35, чаще всего аллель содержит около 20 повторов [23, 24].

В научной литературе последних лет имеется значительное количество публикаций, свидетельствующих о зависимости функциональной активности андрогенового рецептора от количества CAG-повторов [25–29]. Считается, что чем меньше CAG-повторов содержит ген андрогенового рецептора, тем выше его транскрипционная активность, и наоборот [25, 30–44]. Возможный молекулярный механизм зависимости активности рецептора от изменений полиглутаминовых последовательностей был описан P. Hsiao и C. Chang в 1999 г. [45]. После установления взаимосвязи количества CAG-повторов в 1-м экзоне гена андрогенового рецептора и степени его активности был изучен полиморфизм гена андрогенового рецептора по CAG-повтору при различных андрогензависимых заболеваниях, таких как акне, гирсутизм, синдром поликистозных яичников, андрогенная алопеция [24]. Однако результаты исследований носят противоречивый характер. Некоторые исследования показали, что количество CAG-повторов коррелирует с уровнем свободного тестостерона в сыворотке крови [39, 46]. Однако в ряде других работ подобной связи не обнаружено [37, 47–49].

У женщин зависимость уровня половых гормонов от полиморфизма гена андрогенового рецептора по CAG-повтору широко изучалась при синдроме поликистозных яичников в связи с социальной значимостью заболевания и развитием бесплодия у большей части пациенток. В некоторых исследованиях была продемонстрирована достоверная связь укорочения CAG-повтора с синдромом поликистозных яичников у пациенток с нормальным уровнем андрогенов [32, 50]. Т. Hickey выявил удлинение CAG-повтора при повышенном уровне тестостерона в сыворотке крови [34]. N. Xita и соавт. констатировали повышенный уровень андрогенов при экспрессии аллелей с уменьшенным числом CAG-повторов у женщин с синдромом поликистозных яичников только при наличии у них длинных аллелей гена полового стероидсвязывающего глобулина (TAAАА)n [51]. J.J. Kim и соавт. опубликовали данные исследований, в которых установлена взаимосвязь пониженного уровня свободного тестостерона в плазме крови с наличием коротких цепей GAG-повтора андрогенового рецептора [50]. В 2008 г. F. Van Nieuwerburgh и его коллеги выявили пониженные показатели содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ), соотношения ЛГ/ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), андростендиона, дигидротестостерона в плазме крови пациенток с числом CAG-повторов менее 21 [52].

Существующие данные о влиянии полиморфизма гена андрогенового рецептора на формирование и течение андрогенной алопеции у женщин мало численны. M. Sawaya и соавт. в своей работе обнаружили связь укорочения гена андрогенового рецептора по CAG-повтору с возникновением андрогенной алопеции [53]. Однако M. el-Samahy и соавт. не выявили достоверной зависимости развития заболевания с полиморфизмом гена [19].

По данным R. Sinclair и соавт. у мужчин, страдавших болезнью Кеннеди (спинально-бульбарной мышечной атрофией), характеризующейся увеличением тринуклеотидных повторов CAG в гене андрогенового рецептора более 40, выявлялся пониженный риск возникновения андрогенной алопеции [54]. Этот факт свидетельствует также о том, что увеличение длины CAG-повтора модифицирует функциональную активность андрогенового рецептора, изменяя возможности рецептора по преобразованию сигналов половых гормонов, и тем самым объясняет снижение чувствительности волосяных фолликулов к воздействию андрогенов. N. Wakisaka и соавт. выявили у мужчин с короткими CAG-повторами в гене андрогенового рецептора более выраженную степень тяжести облысения, а также большую эффективность финастериды, блокатора 5 α -редуктазы, при использовании его в лечении данной группы пациентов [55].

Приведенные данные литературы позволяют предположить наличие взаимосвязи полиморфизма гена андрогенового рецептора по CAG-повтору и формирования изменений функциональной активности

самого рецептора у пациентов с алопецией, что клинически может проявляться гиперчувствительностью волосяных фолликулов к воздействию андрогенов.

Изменения на уровне гена андрогенового рецептора могут быть взаимосвязаны с неслучайной инактивацией хромосомы X. Инактивация хромосомы X заключается в транскрипционном выключении у женщин одной из хромосом X, отцовской или материнской. Этот процесс, открытый Лайоном, происходит случайным образом для обеспечения одинакового количества функционирующих X-сцепленных генов у представителей обоих полов [56, 57]. В то же время возможна неслучайная инактивация без формирования каких-либо патологических состояний, частота ее встречаемости в популяции, по данным литературы, составляет 1,5—3,5% [58]. Неслучайная инактивация хромосомы X была выявлена в экстраэмбриональных тканях, а также при некоторых патологических состояниях [32, 34, 57, 59—62].

Инактивация хромосомы X приводит к предпочтительному метилированию и подавлению более длинного аллеля из пары аллелей андрогенового рецептора и экспрессированию более короткого и более функционального аллеля активной хромосомы X, что, возможно, и объясняет повышенную чувствительность тканей к андрогенам. S. Lappalainen и соавт. установили значимость выявления неслучайной инактивации хромосомы X при оценке полиморфизма гена андрогенового рецептора по CAG-повтору [63]. При обследовании 39 женщин постменопаузального возраста I. Вгum и соавт. обнаружили связь уровня общего тестостерона (> 0, 56 нг/мл) в периферической крови и индекса свободного тестостерона с частотой выявления неслучайной инактивации хромосомы X и уменьшенного числа CAG-повторов андрогенового рецептора [65].

В современных условиях для исследования особенностей X-инактивации используются преимущественно молекулярно-генетические методы. Они основаны на использовании метилирования цитозина CpG динуклеотидов в положении 5', что является особенностью неактивной хромосомы. X.R. Allen и соавт. в 1992 г. предложили выявлять сдвиг X-инактивации с помощью метилчувствительной рестрикции двух HpaII и HhaI сайтов в интроне 1 гена андрогенового рецептора (HUMARA), подвергающегося X-инактивации и локализованного в участке Xq13, с дальнейшим проведением количественного ПЦР-анализа участка, состоящего из консервативной последовательности с HpaII и HhaI сайтами и полиморфной последовательности CAG-повторов [66]. В дальнейшем L. Villard и соавт. предложили не проводить рестрикцию HhaI сайтов, а ограничиться только HpaII для получения более достоверных результатов [67—69]. Таким образом, наиболее распространенным и общепринятым методом выявления инактивации хромосомы X на данный момент является метилчувствительная количественная флуорес-

центная полимеразная цепная реакция, основанная на определении дифференциального метилирования активной и неактивной хромосомы X.

Частота неслучайной инактивации X-хромосомы и полиморфизм гена андрогенового рецептора зависят от национальной принадлежности изучаемой популяционной группы, поэтому результаты зарубежных исследований нельзя экстраполировать на популяцию России [32, 33, 38, 53, 57, 70–72]. Данные отечественных авторов относительно выявляемости неслучайной инактивации хромосомы X и полиморфизма гена андрогенового рецептора по CAG-повтору достаточно малочисленны и касаются изучения их возможной роли в патогенезе таких андрогензависимых заболеваний, как синдром поликистозных яичников, преждевременное истощение яичников. Работы о влиянии изменений хромосомы X на развитие андрогенной алопеции у жителей России в литературе отсутствуют. Вследствие чего исследования в данном направлении имеют научно-практическое значение с позиций изучения патогенетических механизмов развития облысения и поиска гена-кандидата, ответственного за предрасположенность к развитию заболевания.

Таким образом, существующие методы диагностики не всегда позволяют выявить этиологически значимые факторы, способствующие формированию патологического выпадения волос, что приводит к неудачам в лечении и усиливает социальную дезадаптацию пациентов. В последние годы генетические механизмы рассматриваются в качестве основных в реализации чувствительности волосяных фолликулов к действию половых гормонов.

Перспективным направлением научных исследований по изучению патогенеза андрогенного выпадения волос, в особенности у пациентов с нормальными показателями стероидного профиля, является применение молекулярно-генетических методов с целью выяснения возможной патогенетической роли полиморфизма гена андрогенового рецептора по CAG-повтору и неслучайной инактивации хромосомы X. Выявление индивидуальных генетических нарушений у больных андрогензависимой алопецией может способствовать их целенаправленному отбору для проведения медикаментозной терапии, позволит повысить эффективность оказываемой медицинской помощи данной категории пациентов.

Литература

1. Машкиллейсон А.А. Алопеция. Лечение кожных болезней: Рук. для врачей. Под ред. А.Л. Машкиллейсона. М.: Медицина, 1990; 460–468.
2. Sinclair R. Male pattern androgenetic alopecia. *Br Med J* 1998; 317: 865–9.
3. Hoffmann R., Happle R. Current understanding of androgenetic alopecia. Part I: ethiopathogenesis. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 319–2.
4. Nyholt D.R., Gillespie N.A., Heath A.C., Martin N.G. Genetic basis of male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1561–4.
5. Deplewski D., Rosenfield R.L. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 21: 363–392, 2000.
6. Alonso L.C., Rosenfield R.L. Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair growth. *Horm Res* 2003; 60: 1–13.
7. Cash T.F., Price V.H., Savin R.C. Psychological effects of androgenetic alopecia on women: Comparisons with balding men and with female control subjects. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 568–75.
8. Inui S., Fukuzato Y., Nakajima T. et al. Identification of androgen-inducible TGF- β 1 derived from dermal papilla cells as key mediator in androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 69–71.
9. Inaba M., McKinstry C.T., Ezaki T. The process of replacement of vellus hairs by coarse hairs. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7: 732–6.
10. Ellis J.A., Sinclair R., Harrap S.B. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2002; 2002: 1–11.
11. Ellis J.A., Stebbing M., Harrap S.B. Genetic analysis of the male pattern baldness and the 5 α -reductase genes. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 849–53.
12. Price V.H. Androgenetic alopecia in women. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 24–27.
13. Yip L., Zaloumis S., Irwin D., Severi G., Hopper J., Giles G., Harrap S., Sinclair R., Ellis J. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 2009; 161 (2): 289–94.
14. Hillmer A.M., Flaquer A., Hanneken S., Eigelshoven S., Kortüm A.K., Brockschmidt F.F., Golla A., Metzgen C., Thiele H., Kolberg S., Reinartz R., Betz R.C., Ruzicka T., Hennies H.C., Kruse R., Nöthen M.M. Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26. *Am J Hum Genet* 2008; 82 (3): 737–43.
15. Ellis J.A., Harrap S.B. The genetics of androgenetic alopecia. *Clin Dermatol* 2001; 19: 149–54.
16. Tosti A., Piraccini B.M., Iorizzo M., Voudouris S. The natural history of androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol* 2005; Jan; 4 (1): 41–3.
17. Hillmer A.M., Hanneken S., Ritzmann S. et al. Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of early-onset androgenetic alopecia. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 140–8.
18. Hayes V.M., Severi G., Eggleton S.A. et al. The E211 G > A androgen receptor polymorphism is associated with a decreased risk of metastatic prostate cancer and androgenetic alopecia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 993–6.
19. el-Samahy M.H., Shaheen M.A., Saddik D.E., Abdel-Fattah N.S., el-Sawi M.A., Mahran M.Z., Shehab A.A. Evaluation of androgen receptor gene as a candidate gene in female androgenetic alopecia. *Int J Dermatol* 2009; Jun; 48 (6): 584–7.
20. Lubahn D.B., Joseph D.R., Sullivan P.M., Willard H.F., French F.S., Wilson E.M. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science* 1988; 240: 327–330.
21. Brown C.J., Goss S.J., Lubahn D.B., Joseph D.R., Wilson E.M., French F.S., Willard H.F. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11–12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 264–269.
22. Chang C., Kokontis J., Liao S. Molecular-cloning of human and rat complementary-DNA encoding androgen receptors. *Science* 1988; 240: 324–326.
23. Edwards A., Hammond H.A., Jin L., Caskey C.T., Chakraborty R. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics* 1992; 12: 241–253.
24. Rajender S., Singh L., Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl* 2007; 9: 147–179.
25. Chamberlain N.L., Driver E.D., Miesfeld R.L. The length and location of the CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res* 1994; 22: 3181–6.
26. Choong C.S., Kempainen J.A., Zhou Z.X., Wilson E.M. Reduced androgen receptor gene expression with first exon CAG repeat expansion. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 1527–35.
27. Gao T., Marcelli M., McPhaul M.J. Transcriptional activation and transient expression of the human androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 59: 9–20.
28. Ding D., Xu L., Menon M., Veer Reddy G.P., Barrack E.R. Effect of short CAG (Glutamine) repeat on human androgen receptor function. *Prostate* 2004; 58: 23–32.
29. Ding D., Xu L., Menon M., Veer Reddy G.P., Barrack E.R. Effect of GGC (Glycine) repeat length polymorphism in the human androgen receptor on androgen action. *Prostate* 2004; 9999: 1–7.
30. Mhatre A.N., Trifiro M.A., Kaufman M. et al. Reduced transcriptional regulatory competence of the androgen receptor in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Genet* 1993; 5: 184–188.

31. Tut T.G., Ghadessy F.J., Trifiro M.A., Pinsky L., Yong E.L. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3777–3782.
32. Mifsud A., Ramirez S., Yong E.L. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3484–3488.
33. Westberg L., Baghaei F., Rosmond R., Hellstrand M., Landén M., Jansson M., Holm G., Bjornorp P., Eriksson E. Polymorphisms of the androgen receptor gene and the estrogen receptor β gene are associated with androgen levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2562–2568.
34. Hickey T., Chandy A., Norman R.J. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 161–165.
35. Shibata A., Stamey T.A., McNeal J.E., Cheng I., Peehl D.M. Genetic polymorphisms in the androgen receptor and type II 5 α -reductase genes in prostate enlargement. *J Urol* 2001; 166: 1560–1564.
36. Giovannucci E., Stampfer M.J., Krithivas K., Brown M., Dahl D., Brufsky A., Talcott J., Hennekens C.H., Kantoff P.W. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationships to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3320–3323.
37. Zitzmann M., Brune M., Kornmann B., Gromoll J., Junker R., Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene affects bone density and bone metabolism in healthy males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 649–657.
38. Ellis J.A., Stebbing M., Harrap S.B. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 452–455.
39. Krithivas K., Yurgalevitch S.M., Mohr B.A., Wilcox C.J., Batter S.J., Brown M., Longcope C., McKinlay J.B., Kantoff P.W. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinol* 1999; 162: 137–142.
40. Lim H.N., Chen H., McBride S., Dunning A.M., Nixon R.M., Hughes I.A., Hawkins J.R. Longer polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with moderate to severe undermasculinized genitalia in XY males. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 829–834.
41. Dejager S., Bry-Gaullard H., Bruckert E., Eymard B., Salachas F., LeGuern E., Tardieu S., Chadarevian R., Giral P., Turpin G. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3893–3901.
42. Buchanan G., Yang M., Cheong A., Harris J.M., Irvine R.A., Lambert P.F., Moore N.L., Raynor M., Neufing P.J., Coetzee G.A. et al. Structural and functional consequences of glutamine tract variation in the androgen receptor. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1677–1692.
43. Irvine R.A., Ma H., Yu M.C., Ross R.K., Stallcup M.R., Coetzee G.A. Inhibition of p160-mediated coactivation with increasing androgen receptor polyglutamine length. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 267–274.
44. MacLean H.E., Choi W.T., Rekaris G. et al. Abnormal androgen receptor binding affinity in subjects with Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy). *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 508–16.
45. Hsiao P.W., Chang C. Isolation and characterization of ARA160 as the first androgen receptor N-terminal-associated coactivator in human prostate cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 22373–22379.
46. Crabbe P., Bogaert V., De Bacquer D., Goemaere S., Zmierzczak H., Kaufman J.M. Part of the interindividual variation in serum testosterone levels in healthy men reflects differences in androgen sensitivity and feedback setpoint: contribution of the androgen receptor polyglutamine tract polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3604–3610.
47. Walsh S., Zmuda J.M., Cauley J.A., Shea P.R., Metter E.J., Hurley B.F., Ferrell R.E., Roth S.M. Androgen receptor CAG repeat polymorphism is associated with fat-free mass in men. *J Appl Physiol* 2005; 98: 132–137.
48. Van Pottelbergh I., Lumbroso S., Goemaere S., Sultan C., Kaufman J.M. Lack of influence of the androgen receptor gene CAG-repeat polymorphism on sex steroid status and bone metabolism in elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 659–666.
49. Alevizaki M., Cimponeriu A.T., Garofallaki M., Sarika H.L., Alevizaki C.C., Papamichael C., Philippou G., Anastasiou E.A., Lekakis J.P., Mavrikakis M. The androgen receptor gene CAG polymorphism is associated with the severity of coronary artery disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 749–755.
50. Kim J.J., Choung S.H., Choi Y.M., Yoon S.H., Kim S.H., Moon S.Y. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90 (6): 2318–23.
51. Xita N., Georgiou I., Lazaros L., Psafaki V., Kolios G., Tsatsoulis A. The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 693–698.
52. Van Nieuwerburgh F., Stoop D., Cabri P., Dhont M., Deforce D., De Sutter P. Shorter CAG repeats in the androgen receptor gene may enhance hyperandrogenicity in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008; Dec; 24 (12): 669–73.
53. Sawaya M.E., Shalita A.R. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. *J Cutan Med Surg* 1998; 3: 9–15.
54. Sinclair R., Rodney, Greenland K.J., Egmond S. van, Hoedemacker C., Chapman A., Zajac J.D. Men with Kennedy disease have a reduced risk of androgenetic alopecia. *British Journal of Dermatology* 2007; 157; 2: 290–294.
55. Wakisaka N., Taira Y., Ishikawa M. et al. Effectiveness of finasteride on patients with male pattern baldness who have different androgen receptor gene polymorphism. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005; 10: 293–4.
56. Lyon M. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961; 22: 372–373.
57. Sato K., Uehara S., Hashiyada M. et al. Genetic significance of skewed X-chromosome inactivation in premature ovarian failure. *Am J Med Genetics* 2004.
58. Lanasa M., Hogge W., Hoffman E. The X chromosome and recurrent spontaneous abortions: The significance of transmanifesting carriers. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 934–8.
59. Uehara S., Tamura M., Nate M. et al. X-chromosome inactivation in the human trophoblast of early pregnancy. *J Hum Genet* 2000; 45: 119–26.
60. Uehara S., Sato K., Hashiyada M. et al. X-chromosome inactivation patterns in 45,X/46,XX mosaics. *J Hum Genet* 2001; 46: 126–31.
61. Heard E., Clerc P., Avner P. X-chromosome inactivation in mammals. *Ann Rev Genet* 1997; 31: 571–610.
62. Sirianni N., Pereira J., Pillotto R., Hoffinan E.P. Rett syndrome: Confirmation of X-linked dominant inheritance, and localization of the gene to Xq28. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1552–8.
63. Lappalainen S., Utraiainen P., Kuulasmaa T. et al. Androgen Receptor Gene CAG Repeat Polymorphism and X-Chromosome Inactivation in Children with Premature Adrenarache. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93; 4: 1304–1309.
64. Vottero A., Stratakis C.A., Ghizzoni L., Longui C.A., Karl M., Chrousos G.P. Androgen receptor-mediated hypersensitivity to androgens in women with nonhyperandrogenic hirsutism: skewing of X-chromosome inactivation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1091–1095.
65. Brum I.S., Spritzer P.M., Paris F., Maturana M.A., Audran F., Sultan C. Association between androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and plasma testosterone levels in postmenopausal women. *J Soc Gynecol Invest* 2005; Feb; 12 (2): 135–4.
66. Allen R.C., Zoghbi H.Y., Moseley A.B., Rosenblatt H.M., Belmont J.W. Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X-chromosome inactivation. *Am. J. Hum. Genet* 1992; 51: 1229–1239.
67. Villard L., Kpebe A., Cardoso C., Chelly J., Tardieu M., Fontes M. Two affected boys in a Rett syndrome family: clinical and molecular findings. *Neurology* 2000; 55: 1188–1193.
68. Villard L., Levy N., Xiang F., Kpebe A., Labelle V., Chevillard C., Zhang Z., Shwartz C.E., Tardieu M., Chelly J., Anvert M., Fontes M. Segregation of a totally skewed pattern of X chromosome inactivation in four familial cases of Rett syndrome without MECP2 mutation: implication for the disease. *J. Med. Genet* 2001; 38: 435–442.
69. Plenge R.M., Stevenson R.A., Lubs H.A., Schwartz C.E., Willard H.F. Skewed X-chromosome inactivation is a common feature of X-linked mental retardation disorders. *Am. J. Hum. Genet* 2002; 71: 168–173.
70. Jaaskelainen J., Korhonen S., Voutilainen R., Hippelainen M., Heinonen S. Androgen receptor gene CAG length polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 1724–1728.
71. Legro R.S., Shahbahrani B., Lobo R.A., Kovacs B.W. Size polymorphisms of the androgen receptor among female Hispanics and correlation with androgenic characteristics. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 701–706.
72. Mohlig M., Jurgens A., Spranger J., Hoffmann K., Weickert M.O., Schlosser H.W., Schill T., Brabant G., Schuring A., Pfeiffer A.F. et al. The androgen receptor CAG repeat modifies the impact of testosterone on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 127–130.

БАРЬЕРНЫЕ СВОЙСТВА КОЖИ И БАЗОВЫЙ УХОД: ИННОВАЦИИ В ТЕОРИИ И ПРАКТИКЕ

Е.Р. АРАВИЙСКАЯ, Е.В. СОКОЛОВСКИЙ

Skin barrier properties and basic care: innovations in theory and practice

E.R. ARAVIYSKAYA, E.V. SOKOLOVSKY

Об авторах:

Е.Р. Аравийская — профессор кафедры дерматовенерологии СПбМУ им. акад. И.П. Павлова, д.м.н.

Е.В. Соколовский — заведующий кафедрой дерматовенерологии СПбМУ им. акад. И.П. Павлова, профессор, д.м.н.

Представлены данные о барьерных свойствах кожи и базовом уходе за ней, в том числе с применением косметических средств «Физиогель».

Ключевые слова: барьерные свойства кожи, базовый уход, физиогель.

The authors present data on skin barrier properties and basic care including care with the usage of Physiogel as a cosmetic product.

Key words: skin barrier properties, basic care, Physiogel.

В последние годы в дерматологии и косметологии большое значение придается барьерным свойствам кожи, а также базовому уходу как за пораженной, так и за здоровой кожей. Это связано, с одной стороны, со стремительным развитием науки. С другой стороны, повышенный интерес к данной проблематике обусловлен постоянным появлением на рынке новых очищающих и увлажняющих средств. В настоящем обзоре освещаются представления о барьерных свойствах кожи, основанные на последних научных данных, сведения об их нарушении и принципах коррекции при различных состояниях.

Современные представления о барьерных свойствах кожи

Кожа — особый орган, выполняющий множество функций (защитная, рецепторная, обменная и др.). Одной из значимых является функция барьера. Именно кожа обеспечивает многоступенчатую систему защиты организма от обезвоживания. К настоящему времени накоплены важные сведения о барьерных свойствах кожи и структурах, их обеспечивающих [4, 5, 8].

Существенную роль в формировании барьерных свойств кожи играют роговой слой и его состояние. С этой точки зрения особую значимость имеют следующие ключевые процессы: кератинизация, синтез высокоспециализированных межклеточных

липидов, образование натурального увлажняющего фактора, десквамация [10].

Адекватная кератинизация, или формирование роговых чешуек из наиболее зрелых кератиноцитов, важна для поддержания гомеостаза. Известно, что в норме в клетках эпителия процесс кератинизации регулируется особым белком, филлагрином. Филлагрин способствует агрегации отдельных разрозненных филаментов, составляющих цитоскелет, в единый комплекс (от англ. fillagrin, filament aggregating protein — протеин, способствующий агрегации филаментов). Результатом этого является формирование постклеточных структур, не имеющих органелл, богатых белком, и носящих название корнеоцитов. Роговой слой не случайно называют слоем «мертвых клеток», так как они не принимают участия в синтезе новых белков и не реагируют на различные сигнальные молекулы [2, 7]. Корнеоциты имеют форму шестиугольников, они плотно прилегают друг к другу и соединены корнеосомами. Такая компактная укладка обеспечивает механическую прочность рогового слоя. Детальное изучение строения рогового слоя позволило сравнить его с кирпичной стеной (brick and mortar по P. Elias, 1981), в которой роль кирпичей выполняют кератиноциты, а роль цемента — высокоспециализированные межклеточные липиды [19, 21].

Барьерные свойства рогового слоя обеспечиваются также особой структурой — так называемым «конвертом» ороговетших клеток («cornified cell envelope»). Этот конверт окружает кератиноциты неразрывным белковым слоем, толщина которого составляет 10 нм. В его состав входят такие протеины, как лорикрин, инволюкрин, полипептиды, богатые

пролином, десмоплакин и периплакин. Дефекты в составе «конверта», а также нарушения барьерных свойств кожи регистрируют при некоторых генодерматозах, ассоциированных с нарушением кератинизации, в частности при ламеллярном ихтиозе и синдроме Vohwinkel [7, 10].

Синтез высокоспециализированных межклеточных липидов осуществляется в особых секреторных органеллах зернистых кератиноцитов — ламеллярных тельцах [2, 4]. К ним относят три основных класса: керамиды, холестерол и жирные кислоты. Небольшую долю (до 15%) составляют эфиры холестерола и триглицериды.

Керамиды составляют в среднем 50% от всех липидов рогового слоя [4]. К настоящему времени идентифицировано 9 классов свободных керамидов и 2 класса керамидов, которые ковалентно связаны с поверхностью корнеоцитов [6, 7].

Холестерол составляет 25% от всех липидов рогового слоя. Он может абсорбироваться базальными кератиноцитами из сосудов микроциркуляторного русла, но большая часть синтезируется в кератиноцитах из ацетата холестерола. Известно, что синтез холестерола усиливается при нарушении барьерных свойств кожи [10, 12].

Доля жирных кислот в липидах рогового слоя составляет около 15%. В коже находятся свободные жирные кислоты (например, пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линоленовая), а также жирные кислоты, связанные с триглицеридами, керамидами, гликосилкерамидами и фосфолипидами. Их метаболизм регулируется рядом энзимов (ацетил-кофермент А-кокарбоксилаза, синтетаза жирных кислот и др.) [6, 10, 18]. Нарушение барьерных функций эпидермиса индуцирует выработку мРНК и активизацию указанных энзимов. В результате запускается синтез жирных кислот *de novo* [18].

Высокоспециализированные липиды рогового слоя характеризуются уникальной организацией — они образуют билипидные прослойки между корнеоцитами. Детальное изучение состава и характера билипидного матрикса привело ученых к созданию сначала модели «решетки» по P. Wertz и D. Downing (1978), а затем — «сэндвича» по A. Rawlings (2003). В результате были кристаллические фазы, обеспечивающие каркас билипидной структуры, и более полярная гидрофильная фаза, находящаяся между двумя кристаллическими [4, 6].

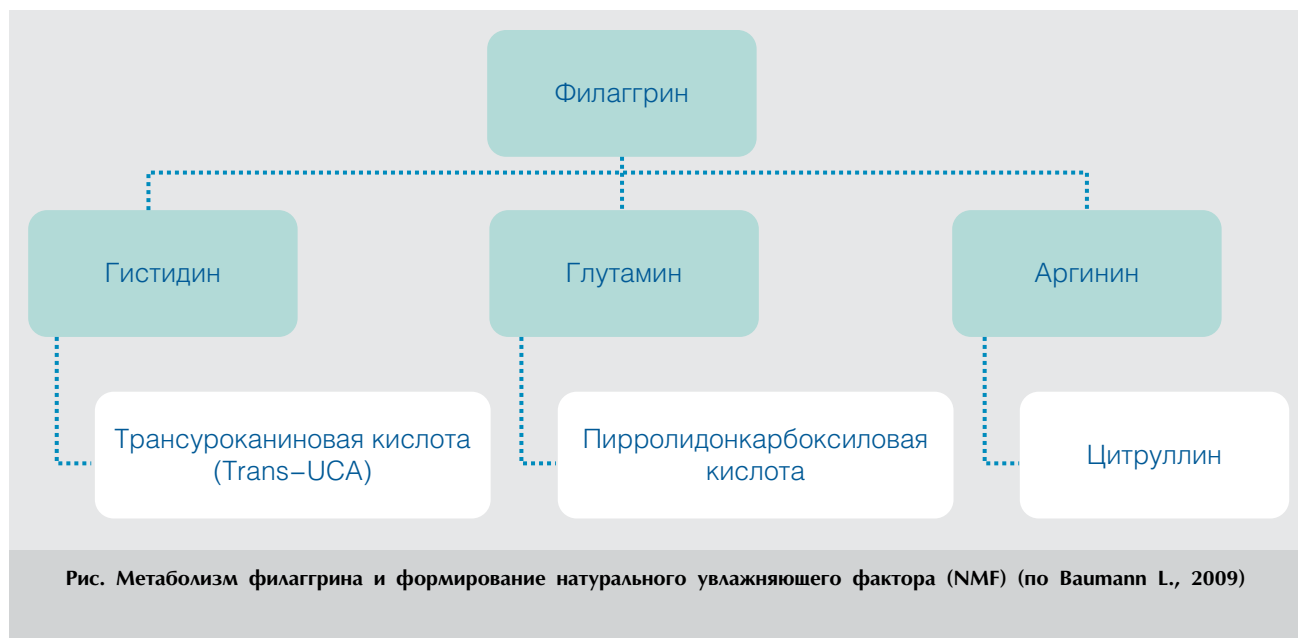
Указанные липиды формируют основной барьер для воды, препятствуя тем самым *транsepидермальной потере воды* (ТЭПВ, или transepidermal water loss, TEWL). Они также играют роль особого межклеточного цементирующего вещества, дающего прочность сцепления структур рогового слоя и обеспечивающего целостность кожи. Кроме того, высокоспециализированные липиды рогового слоя предупреждают проникновение через кожу водорастворимых веществ [2, 6].

Известно, что состав липидов весьма вариабелен в популяции и зависит от расы, сопутствующих соматических заболеваний, возраста, окружающей среды и ряда других факторов [6, 8, 10, 14, 19, 20]. Выявлено, что количество липидов в роговом слое определяет барьерные функции кожи в различных анатомических локализациях. Так, роговой слой в области ладоней и подошв характеризуется малым количеством липидов, а в области кожи лица — достаточно большим. Исследования проницаемости указанных участков кожи выявили, что кожа ладоней и подошв хорошо проницаема для водорастворимых субстанций (например, некоторые соединения никеля) и слабопроницаема для липофильных. Напротив, кожа на лице характеризуется низкими константами проницаемости для водорастворимых веществ и высокими — для липидов [14].

Показано также, что количественные и качественные нарушения липидов приводят к изменению процессов кератинизации, удержания воды в коже и проницаемости кожи [6, 8]. Изменения содержания и соотношения липидов выявлены при многих дерматозах, в частности при atopическом дерматите, акне, псориазе, наследственном и приобретенном ихтиозе и других заболеваниях [1, 6, 8, 14]. Это явилось веским основанием для разработки рекомендаций по адекватному базовому уходу за кожей таких пациентов [3, 7, 19].

Образование натурального увлажняющего фактора также относится к системе поддержания гомеостаза в структурах кожи. Известно, что натуральный увлажняющий фактор (natural moisturizing factor, NMF) вырабатывается в роговом слое из филагрина корнеоцитов. В процессе метаболизма филагрина аминокислоты гистидин, глутамин и аргинин, входящие в его состав, трансформируются в *транс*-урокаиновую и пирролидонкарбоксильную кислоты, а также цитруллин (см. рисунок). Именно эти вещества и образуют NMF, они способны регулировать содержание воды в роговом слое за счет своей гидрофильности [4, 8]. Производители косметических средств включают в увлажняющие продукты вещества, соответствующие NMF: пирролидонкарбоксильную кислоту, мочевины (до 5—10%), лимонную кислоту и другие ингредиенты [4, 6, 8, 10].

Процесс десквамации представляет собой энзимную деградацию корнеодесмосом, соединяющих постклеточные структуры рогового слоя. Он регулируется системой гидролитических энзимов и заключается в равномерном отделении корнеоцитов с поверхности рогового слоя. Установлено, что активность энзимов коррелирует с содержанием воды в роговом слое. Так, активность энзимов резко снижается при недостаточной увлажненности кожи, что приводит к неполному и неравномерному отделению роговых чешуек с поверхности кожи [10]. Темп десквамации регулируется также керамидами [1, 2, 4].



Говоря о барьерных свойствах кожи, нельзя не упомянуть роль керамидов в обеспечении защиты ее поверхности от микроорганизмов (так называемый «антимикробный» эффект) [2, 4, 8]. Известно также, что высокой активностью в отношении бактерий, грибов и вирусов обладают факторы врожденного иммунитета — так называемые *антимикробные пептиды (AMPs)*. Они представлены в основном β-дефенсинами, известными своей активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, *Candida albicans* и грибов, а также кателцидином, или LL-37, известным своей противовирусной активностью [13, 20].

Основные механизмы восстановления барьерных свойств кожи

В практике дерматовенеролога и косметолога нередко встречаются случаи опосредованного нарушения барьерных свойств кожи у пациентов. Так, к временному нарушению барьерных свойств кожи может приводить наружное применение препаратов и средств, содержащих витамин А и его аналоги, различные кислоты, а также спирты. Аналогичный эффект вызывают химический и механический пилинги, ряд лазерных технологий, а также вапоризация, дезинкрустация, броссаж и некоторые другие процедуры. Описаны изменения липидного матрикса при сезонном и старческом ксерозе, а также при фотостарении. Кроме того, барьерные свойства кожи существенно изменяются на фоне системного приема изотретиноина [1, 6, 10, 19]. В связи с этим крайне важно знание механизмов репарации кожного барьера и способов их оптимизации.

Острое нарушение эпидермального барьера инициирует серию репаративных механизмов, что

приводит к быстрому восстановлению нормальной проницаемости рогового слоя. Буквально в течение первых часов после повреждения происходит высвобождение уже синтезированных липидов из ламеллярных телец поверхностных рядов клеток зернистого слоя, а в дальнейшем ускоряются их синтез и пролиферация базальных кератиноцитов [10, 12]. В среднем у человека этот процесс занимает до 72 ч. Деятельность клеток, участвующих в восстановительном процессе, координируется с помощью цитокинов, поэтому при повреждении барьеров кожи их секреция ускоряется. Эти реакции поначалу носят адаптивный характер и в конечном итоге приводят к полному восстановлению барьерных свойств кожи. Вместе с тем, если повреждение барьера велико или оно часто повторяется, появляется риск развития гиперплазии эпидермиса и воспаления [6, 21].

Установлено, что скорость восстановления барьеров кожи существенно замедляется при ношении окклюзионной повязки в области повреждения. Это объясняется тем, что репарация запускается в результате увеличения ТЭПВ. Как только ТЭПВ снижается, синтез высокоспециализированных липидов ингибируется [12]. Данный факт следует учитывать при выборе повязок после проведения инвазивных косметологических и хирургических манипуляций.

Большой интерес представляют сведения о «градиенте» ионов кальция в эпидермисе. Так, было продемонстрировано, что концентрация кальция нарастает в клетках эпидермиса от базального к зернистому слою, а в роговом слое кальций отсутствует. Повреждение барьера кожи ведет к появлению кальция в роговом слое и исчезновению градиента

его концентрации в эпидермисе. При этом исчезновение градиента кальция стимулирует ламеллярные тельца клеток зернистого слоя к продукции высокоспециализированных липидов [16]. Было продемонстрировано также, что введение в наружные средства кальция замедляет секреторные процессы в ламеллярных тельцах, а следовательно, и восстановление проницаемости рогового слоя [17]. В то же время уменьшение концентрации кальция в зернистом слое при ионофорезе в условиях эксперимента стимулирует ламеллярные тельца даже при неизменных барьерных свойствах рогового слоя [15]. В целом же исследование роли нарушений состояния макро- и микроэлементов в эпидермисе, равно как и целесообразности включения некоторых из них (например, магния, цинка, меди и др.) в состав наружных средств, представляются перспективными направлениями современной дерматологии [4, 6, 10].

Понятие базового ухода за кожей

Базовый уход за кожей играет существенную роль как у здоровых лиц, так и у пациентов с различными дерматозами. Кроме того, считается важным применение внутрь различных нутриентов, способствующих поддержанию или восстановлению барьеров кожи. К наиболее популярным относят линолевую кислоту, полиненасыщенные жирные кислоты и другие агенты [4, 11]. Современный уход за любым типом кожи должен включать два основных компонента: бережное очищение и адекватное увлажнение [4].

Очищение кожи может достигаться с помощью различных детергентов: анионных, катионных, амфотерных и неионных. Наиболее перспективными детергентами являются неионные: эфиры и мицеллы жирных кислот, сапонин, эфиры сорбитана, изотионат кокоила и др. [4, 8]. Известно, что использование моющих средств и эмульсий, содержащих неионные детергенты, является важной профилактикой ТЭПВ, а также избыточной проницаемости кожи для аллергенов. Например, показано, что переносимость некоторых увлажняющих средств, содержащих ретинола пальмитат, была непосредственно связана с качеством очистителя, используемого пациентами до нанесения увлажняющего средства [7, 21].

Дискутируется частота использования воды для очищения как больной, так и здоровой кожи [4, 8]. В исследовании С. Chiang и L. Eichefield (2009) было продемонстрировано, что у больных атопическим дерматитом гидратация рогового слоя уменьшена. Мытье без последующего увлажнения кожи резко снижало параметры ее увлажненности, вместе с тем увлажнение без предшествующего очищения с помощью воды существенно увеличивало содержание воды в роговом слое [11]. В последние годы предпочтение отдают средствам, способным очищать кожу без применения воды, которая может усиливать

проницаемость рогового слоя [4, 8]. В частности, новая гамма средств для базового ухода за кожей «Физиогель» включает средство для глубокого очищения кожи лица. В состав этого средства включен изотионат кокоила, относящийся к неионным детергентам, а анионные детергенты отсутствуют. Средство для глубокого очищения кожи лица «Физиогель» может использоваться для очищения и демакияжа кожи без воды и показано для лиц с чувствительной, дегидратированной кожей, пациентов с атопическим дерматитом, ретиноидным дерматитом и другими дерматозами.

Таким образом, наиболее важной задачей в настоящее время является подбор современных детергентов, способных обеспечить оптимальную очистку кожи, не повреждая липиды рогового слоя. Вторым этапом ухода за кожей является ее адекватное увлажнение. В настоящее время выделяют три группы веществ, оказывающих увлажняющее действие: вещества, обеспечивающие прямое увлажнение, вещества, образующие пленку, и кератолитические средства (см. таблицу).

Важной задачей для производителей средств для базового ухода является *создание средств, содержащих вещества, максимально соответствующие липидам кожи*. Обычно в их состав активно включают увлажнители и пленкообразующие вещества, а также новые синтезированные молекулы, максимально соответствующие липидам кожи.

Кроме того, в последние годы стали широко применять новые технологии изготовления наружных средств [8, 10]. К наиболее перспективным относят технологию «двойного эмульгирования», липосомальные технологии, технологию микронизации, а также технологию «дерма-мембранной структуры». В частности, новый крем из гаммы средств «Физиогель» изготавливается по технологии «дерма-мембранной структуры», являющейся разработкой компании Stiefel 2000 г. Она представляет собой особую запатентованную технологию смешивания ингредиентов, заключающуюся в серии процедур гомогенизации компонентов основы под высоким давлением, которая возможна только в условиях высокотехнологичного производства. В состав средства включены липиды растительного происхождения, наиболее адаптированные для кожи человека: триглицериды, холестерол, фосфолипиды, свободные жирные кислоты, сквалены и керамиды. Благодаря этому полученная эмульсия имеет так называемую «ламеллярную» структуру, максимально соответствующую по дисперсности и составу естественному липидному матриксу, что обеспечивает глубокое проникновение средства в роговой слой и не требует включения дополнительных эмульгаторов, способных вызывать эффект «вымывания собственных липидов». Клинические исследования крема «Физиогель» у пациентов с атопическим дерматитом продемонстрировали его хорошую переносимость и

Таблица

Основные компоненты увлажняющих средств

Характер увлажняющего действия	Ингредиенты
Прямое увлажнение	Компоненты кожного барьера
	Холестерол, жирные кислоты, керамиды, сфингоидные основания и др.
	Вещества, удерживающие воду в коже (хумиктанты)
	NMF, полиолы (глицерол, сорбитол, пропиленгликоль), макромолекулы (ГАГ, коллаген, эластин, ДНК, гиалуроновая кислота), липосомы
	Вещества, усиливающие способность эпидермиса абсорбировать глицерол и воду из микроциркуляторного русла (через аквапориновые каналы)
	Различные пептиды (так называемые стимуляторы аквапориновых каналов)
Уменьшение ТЭПВ (вещества, способствующие образованию пленки)	Вазелин, парафин, пергидрооквален, различные силиконы, натуральные масла, богатые полиненасыщенными жирными кислотами, воск, ланолин, некоторые жирные спирты
Кератолитический эффект	Салициловая кислота, α - и β -гидроксикислоты, мочевина (в концентрации выше 10%) и др.

клиническую эффективность, а также достоверное улучшение показателей увлажненности кожи [3].

В заключение следует подчеркнуть, что к настоящему времени накоплено большое количество данных о барьерных свойствах кожи и структурах, их обеспечивающих. Базовый уход за кожей играет существенную роль как у здоровых лиц, так и у пациентов с различными дерматозами. Инновационная гамма «Физиогель» может быть рекомендована для лечебного ухода лицам с признаками нарушения барьерных свойств кожи различного происхождения. Следует еще раз напомнить о важности комплексного и аналитического подхода к пациенту, имеющему признаки нарушения барьерных свойств кожи.

Литература

1. Аравийская Е.Р., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Акне: В кн. Акне. Кожный зуд. Урогенитальная хламидийная инфекция. Под ред. проф. Е.В. Соколовского. СПб.: Сотис, 1999; 68–100.
2. Быков В.Л. Частная гистология (краткий обзорный курс). СПб.: АНТ-М, 1994; 252.
3. Кассирова Д.А. Применение крема с дерма-мембранной структурой при atopическом дерматите. РМЖ 2010; 18:18 (376).
4. Руководство по дерматокосметологии. Под ред. Е.Р. Аравийской и Е.В. Соколовского. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008; 632.
5. Фержтек О. и соавт. Косметология. Теория и практика. Издание на русском языке. Изд-во Lekarske a Kosmeticke Centrum s.r.o. 2002; 378.
6. Эрнандес Е., Марголина А., Петрухина А. Липидный барьер кожи и косметические средства. Изд. 3-е, дополненное. М.: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ», 2005; 400.
7. Gougerot A., Enjolras O. Ameliorer les peaux seches pathologiques. Rev Eur Dermatol MST 1992; 75–82.
8. Baran R., Maibach H.I. Textbook of cosmetic Dermatology. Martin Dunitz Ltd 1998; 99–167.
9. Chang C., Eichenfield L.E. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. Pediatric Derm 2009; 26: 3: 273–278.
10. Draelos Z.D. Cosmeceuticals. Second edition. Saunders Elsevier 2009; 7–15.
11. Elias P.M., Brown B.E. The mammalian cutaneous permeability barrier: defective barrier function is essential fatty acids deficiency correlates with abnormal intercellular lipid deposition. Lab Invest 1978; 39: 574.
12. Grubauer G., Elias P.M., Feingold K.R. Transepidermal water loss: the signal for recovery of barrier structure and function. J Lipid Res 1989; 30: 323–330.
13. Fulton C., Anderson G.M., Zasloff M. et al. Expression of human peptide antibiotics in human skin. Lancet 1997; 350: 750.
14. Lampe M.A., Burlingame A.L., Whitney J. et al. Human stratum corneum lipids: characterization and regional variations. J Lipid Res 1983; 24: 120.
15. Lee S.H., Choi E.N., Feingold K.R. et al. Iontophoresis itself on hairless mouse skin induces the loss of the epidermal calcium gradient without skin barrier impairment. J Invest Dermatol 1998; 11: 139.
16. Menon G.K., Elias P.M. Ultrastructural localization of calcium in psoriatic and normal epidermis. Arch Dermatol 1991; 127: 127: 157.
17. Menon G.K., Elias P.M., Feingold K.R. Integrity and permeability barrier is crucial for maintenance of the epidermal calcium gradient. Br J Dermatol 1994; 130: 139–145.
18. Menon G.K., Feingold K.R., Mao-Qiang M. et al. // Structural basis for barrier abnormality following inhibition of HMG CoA reductase in murine epidermis. Arch Dermatol 1991; 127: 157.
19. Rawlings A.V. Trends in stratum corneum and the management of dry conditions. Int J of Cosmet Science 2003; 25: 63–95.
20. Rice W.G., Ganz T., Kinkade J.M.J. Defensin-rich dense granules of human neutrophils. Blood 1987; 70: 757.
21. Wilkinson J.D. The skin as a chemical barrier. In: The Physical Nature of the Skin. Marks R.M., Barton S.P., Edwards C. eds. MPT Press 1988; 73–78.

Статья публикуется при поддержке компании
ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»

ФИЗИОГЕЛЬ™

Физиологическое восстановление кожи



шампунь
плюс 150 мл

крем
75 мл

средство для глубокого
очистения кожи лица
150 мл

ФИЗИОГЕЛЬ — семейство средств с малокомпонентным составом для физиологического восстановления сухой, раздраженной и склонной к аллергии кожи

- **Крем с ДМС*** — воссоздает липидный барьер и борется с сухостью кожи
- **Средство для глубокого очищения кожи лица** — подходит для всех типов кожи
- **Шампунь Плюс** (с кондиционером) — ежедневный уход за чувствительной кожей головы и сухими, ломкими волосами

*ДМС – Дерма-Мембранная Структура, имитирующая естественную структуру липидного барьера кожи

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ В МЕЗОТЕРАПИИ. БИОРЕПАРАНТЫ В КОСМЕТОЛОГИИ — ЭВОЛЮЦИЯ ИЛИ РЕВОЛЮЦИЯ?

Н.П. МИХАЙЛОВА

New drugs for mesotherapy. Bio preparations in cosmetology – evolution or revolution?

N.P. MIKHAILOVA

Об авторе:

Н.П. Михайлова — главный врач клиники эстетической косметологии «Реформа», г. Москва

Приведено описание линии препаратов, созданных на основании структурно-модифицированной гиалуроновой кислоты. Продемонстрировано их влияние на синтез коллагеновых волокон и состояние межклеточного матрикса.

Представлены результаты исследований по изучению эффективности применения данных препаратов в коррекции инволюционных изменений кожи.

Ключевые слова: модифицированная гиалуроновая кислота, старение кожи.

The authors describe lines of drugs developed on the basis of structurally modified hyaluronic acid. They demonstrate their effect on the synthesis of collagen fibers and state of intercellular matrix.

They also present the results of studies of efficacy of using these drugs for correction of involutinal skin changes.

Key words: modified hyaluronic acid, skin aging.

Биорепаранты — препараты нового класса, относящиеся к препаратам инъекционной косметологии на основе гиалуроновой кислоты (ГК), которые включают в себя также мезопрепараты, биоревитализанты, препараты для биоармирования, филлеры.

Основное показание, при котором применяют все вышеперечисленные средства, — возрастные изменения кожи. Специфика действия разных классов препаратов связана с физическими характеристиками ГК и дополнительными ингредиентами в рецептуре средства. Биоревитализанты, содержащие ГК и субстраты, жизненно необходимые для восстановления кожи, «пришитые» к гиалуроновой кислоте с помощью нанотехнологических методов составили новый класс препаратов. Биорепаранты включают в себя модифицированную гиалуроновую кислоту и «привитые» к ней биоактивные вещества — витамины, аминокислоты, пептиды.

Чтобы понять, в чем заключаются преимущества биорепарантов, как их состав и использование новейших технологий отразились на потребительских свойствах и клинических результатах применения препаратов, нужно вспомнить, какие процессы происходят в дерме при старении кожи. Старение кожи, как частный случай старения всего организма, можно рассматривать с точки зрения

изменения стационарного состояния, при котором сложные соединения — например, коллаген, эластин, гликозаминогликаны и в их числе гиалуроновая кислота — непрерывно синтезируются в ходе одних процессов и распадаются в ходе других. Для поддержания здоровья кожи крайне важна координация процессов синтеза-распада. Существует четкое соответствие между интенсивностью обмена гликозаминогликанов и коллагеновых белков дермы. От соотношения этих процессов зависит интенсивность старения кожи. С возрастом либо при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды в результате уменьшения скорости образования подобных биомолекул и возрастания скорости их распада это соотношение меняется. С этой позиции идеальными могли бы считаться инъекционные препараты, которые при однократном введении достаточно долгое время и в нужном месте создавали бы физиологически благоприятную среду для усиления метаболической активности клеток кожи, что приводило бы к активации синтеза основных компонентов межклеточного матрикса дермы. Для разработки подобных препаратов нового поколения наиболее перспективным является использование наноконтейнерных технологий векторной доставки биологически активных соединений к конкретным клеткам организма.

Инъекционные препараты линии ГИАЛРИ-ПАЙЕР созданы совместными усилиями ученых, работающих в различных областях химии, биологии и медицины. Основой, матрицей-носителем,

в материале ГИАЛРИПАЙЕР является гиалуроно-вая кислота бактериального происхождения. Выбор ГК был не случаен. Двадцатилетний опыт ее применения в препаратах для эстетической медицины однозначно закрепил за ней ведущее место в инъекционной косметологии. Но, безусловно, основной является специфичность ее химического строения. ГК относится к высокомолекулярным полисахаридам (в ее состав может входить до 25 000 дисахаридных звеньев), функциональные группы которых составляют многочисленные свободные гидроксильные группы. Наличие последних обеспечивает возможность структурного преобразования сахаридного основания, что позволяет проводить направленную биоспецифическую модификацию, например, с помощью бифункциональных реагентов, взаимодействующих одновременно с двумя функциональными группами. Такой метод широко применяется при производстве имплантатов на основе ГК, где в качестве бифункционального реагента, как правило, используют 1,4-бутандиолдиглицидиловый эфир (БДДЕ). В строении молекул низкомолекулярных биорегуляторов обычно присутствуют функциональные группы -ОН, -СООН, -NH₂, -SH, и это дает возможность «привить» на макромолекулу ГК требуемые биологически активные соединения, то есть провести процесс химической иммобилизации.

И еще одно уникальное свойство ГК, позволяющее реализовать адресную доставку необходимых активных ингредиентов, — это биораспознающий мотив в строении полисахаридной макромолекулы, который может взаимодействовать с клеточной поверхностью фибробластов (ГК на поверхности цитоплазматической мембраны связывается специфическими белковыми рецепторами CD 44 и RHAMM).

Для создания биоактивной композиции структурно модифицированной ГК в препаратах линии ГИАЛРИПАЙЕР применяли инновационную технологию твердофазной модификации биополимерной смеси при совместном воздействии сверхвысоких давлений и сдвиговых деформаций, которая приводит к протеканию механостимулируемых реакций [1, 2]. Очень важно отметить, что использование подобной технологии позволяет проводить химические реакции взаимодействия полисахаридов с различными низкомолекулярными биорегуляторами без применения бифункциональных технологических добавок. В одностадийном технологическом режиме получали биоактивные композиции на основе ГК с «привитыми» (иммобилизованными) на ней витаминами, аминокислотами, олигопептидами, при этом активные ингредиенты были прочно, ковалентно связаны с макромолекулой полимера [3, 4, 5]. Подобную твердофазную химическую иммобилизацию можно сравнить с пришиванием бисера к ткани. Молекула биологически активного

вещества прикрепляется к ГК прочной ковалентной химической связью. В результате она как бы болтается на «ниточке», образуя при этом ажурный конгломерат большого размера, по сути, своеобразное макромолекулярное «депо» терапевтического средства в месте инъекции. У такой модифицированной ГК ограничена подвижность полисахаридной цепи, по сравнению с нативной структурой, ее уже не так просто «развернуть» и разрушить на субъединицы действующими ферментами — гиалуронидазами. Это приводит к увеличению времени пребывания препарата в дерме. В дальнейшем в результате реакции гидролиза «ниточки», связывающие биоактивные компоненты, рвутся, и в зоне инъекции достаточно продолжительное время в стационарных концентрациях сохраняются необходимые витамины, аминокислоты, олигопептиды.

В результате использования технологии твердофазной модификации были созданы препараты линии ГИАЛРИПАЙЕР, которая включает в себя десять различных биоактивных композиций частично «сшитых» Na⁺, Cu⁺⁺ и Zn⁺⁺ солей ГК с химически иммобилизованными витаминами (аскорбиновой и фолиевой кислотами, рибофлавином), аминокислотами (глицином, пролином, лизином, валином и витаминоподобными веществами (карнитином)) и олигопептидами (глутатионом). Материал представляет собой прозрачное, бесцветное или слегка окрашенное в голубой или желтый цвет однородное студенистое вещество на основе водного раствора гелеобразующего субстрата.

За исключением ГИАЛРИПАЙЕРА-01 и ГИАЛРИПАЙЕРА-09 во всех препаратах присутствует витамин С в форме аскорбилфосфата магния или натрия. Значение аскорбиновой кислоты (АК) для здоровья кожи трудно переоценить. В научной литературе имеются сведения о способности витамина С влиять на образование гликозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, и стимулировать пролиферацию фибробластов. Физиологическое действие витамина С связывают не только со стимулированием продукции коллагена, но также и с уменьшением продукции металлопротеиназ — ферментов, разрушающих коллаген дермы. В многочисленных работах подтверждена способность АК улучшать состояние кожи, в том числе уменьшать первичные признаки старения.

Но АК относится к водорастворимым витаминам, поэтому она быстро, не накапливаясь, выводится из организма. Твердофазная технология, примененная в препаратах ГИАЛРИПАЙЕР, позволяет химически «привить» до 95 масс. % АК на макромолекулу ГК и таким образом создать активное «депо» витамина в месте инъекции на достаточно продолжительное время.

Аминокислоты: глицин, пролин, лизин, валин — входят в состав основных белков межклеточного

матрикса дермы. Их присутствие в препаратах линии ГИАЛРИПАЙЕР наряду с другими низкомолекулярными биорегуляторами и микроэлементами необходимо для запуска синтеза собственного коллагена и эластина, что чрезвычайно важно для достижения устойчивого, пролонгированного во времени эффекта.

Серосодержащие аминокислоты — цистеин, метионин и трипептид глутатион — очень мощные антиоксиданты, действующие на различных стадиях свободнорадикального цепного процесса окисления биомолекул. Так, цистеин участвует в синтезе таурина — эффективного антиоксиданта, подавляющего перекисное окисление липидов и связывающего гипохлоританион в форме хлораминового комплекса. В организме цистеин и глутатион восстанавливают окисленную форму витамина С до первоначальной активной формы. Метионин является незаменимой аминокислотой, метаболически тесно связанной с цистеином.

Для усиления антиоксидантных свойств в некоторые препараты ГИАЛРИПАЙЕР введена фолиевая кислота — акцептор ОН радикалов, которая особенно эффективна в присутствии витамина С. К важным функциям фолиевой кислоты относится также ее способность в составе ферментов переносить одноуглеродные радикалы: формил, оксиметил, метил, метилен, метин и формимин — и таким образом участвовать в синтезе аминокислот (например серина или метионина).

Рибофлавин способствует стабилизации межклеточного матрикса соединительной ткани; он также облегчает поглощение кислорода клетками кожи и ускоряет в организме превращение пиридоксина в активную форму.

Карнитин, кроме выполнения основной функции — участия в липотропных процессах окисления жирных кислот как переносчика их активных форм через мембраны, способствует нормализации водно-солевого баланса в коже.

Микроэлементы в виде катионов Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} в комплексе с протеогликанами и гликозаминогликанами межклеточного матрикса формируют тургор кожи.

Медь входит в состав внеклеточного фермента лизилоксидазы, который участвует в образовании внутри- и межцепочечных сшивок в коллагене и эластине. При дефиците меди нарушается образование поперечных сшивок и, как следствие, снижается прочность и упругость коллагеновых волокон. В организме человека цинк в основном сосредоточен в коже; он входит в состав 70 ферментов, большинство из которых участвуют в процессах, препятствующих деградации межклеточного вещества дермы.

Введение микроэлементов в состав препаратов ГИАЛРИПАЙЕР кроме биологического значения имеет также и технологический смысл. Проведение

твердотельной модификации в присутствии солей двухвалентных металлов дает возможность получить частично «сшитую» ГК, период полураспада которой в организме возрастает в несколько раз, причем степень ретикуляции (сшивки) биополимера является технологически заданным параметром. Проще говоря, достигая определенной степени ретикуляции ГК, можно управлять продолжительностью присутствия гиалуринового геля в дермальном слое кожи.

Таким образом, состав каждого препарата линейки ГИАЛРИПАЙЕР имеет строго научное объяснение, основанное как на собственных экспериментальных исследованиях компании «Мартинекс», так и на современных литературных данных.

Результаты экспериментальных исследований

Опыты на животных по изучению сроков резорбции и тканевой реакции при подкожном введении гелей ГИАЛРИПАЙЕР-02, ГИАЛРИПАЙЕР-05, ГИАЛРИПАЙЕР-08» в межлопаточную область белым крысам проводили в Лаборатории экспериментальной патоморфологии ММА им. И.М. Сеченова. Сроки наблюдения составляли от 1 до 30 суток. Проведенные микроскопические исследования позволяют сделать два очень важных вывода:

1. В биоптатах ткани, взятых из области введения препаратов, не зафиксировано крупных конгломератов геля, а формируются небольшие полости с гелем, окаймленные плохо развитой капсулой. На микропрепарате гелевый материал определяется в виде мелких фрагментов базофильного вещества. У ряда животных ни общих капсул вокруг введенного геля, ни микрокапсул вокруг фрагментов не обнаруживается. Таким образом, введенный препарат биологически инертен, он не инкапсулируется в тканях, а растекается по межтканевому пространству, встраиваясь в межклеточный матрикс. При этом модифицированная ГК является своеобразным «наноконтейнером» биологически активных соединений либо на уровне отдельной макромолекулы, либо небольших равномерно «сшитых» ячеистых структур (при изучении золь-гель методом, основанным на статистической теории образования сетчатых полимеров, в такой сетчатой структуре выявлены наноразмерные периоды в диапазоне от 50 до 300 нм) (рис. 1, 2).

2. Все испытанные препараты приводят к пролиферации фибробластов, которые представлены крупными активными клетками с большим ободком цитоплазмы, а при введении ГИАЛРИПАЙЕР-02, в состав которого входит аминокислотный комплекс, зафиксировано образование коллагеновых волокон. Этот чрезвычайно важный результат экспериментальных исследований предстоит подтвердить дальнейшими исследованиями (рис. 3, 4).

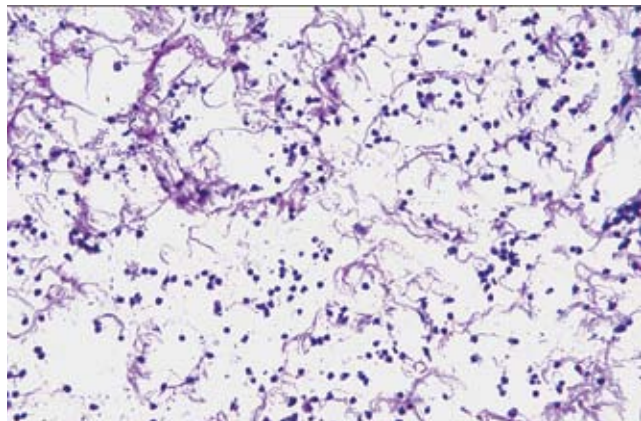


Рис. 1. Патоморфологическая картина через 1 сутки после введения в кожу крысы геля ГИАЛРИПАЙР-02: разволокнение тонко-фибриллярных структур, инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами. Окраска г.-э., увеличение $\times 400$

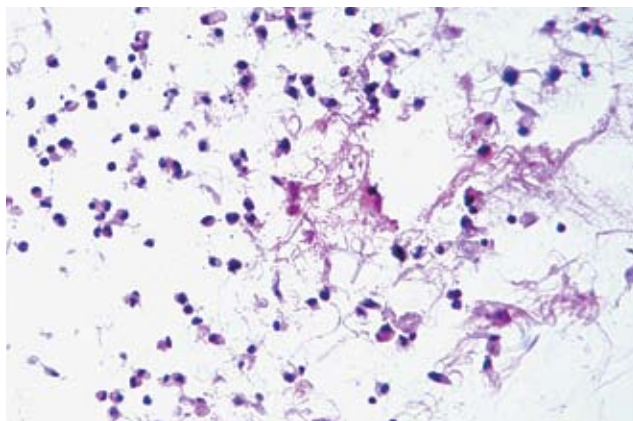


Рис. 2. Патоморфологическая картина через 3 суток после введения в кожу крысы геля ГИАЛРИПАЙР-02: тонко-фибриллярные структуры распределены в геле неравномерно, в верхней части поля зрения видны новообразованные капилляры. Окраска г.-э., увеличение $\times 400$

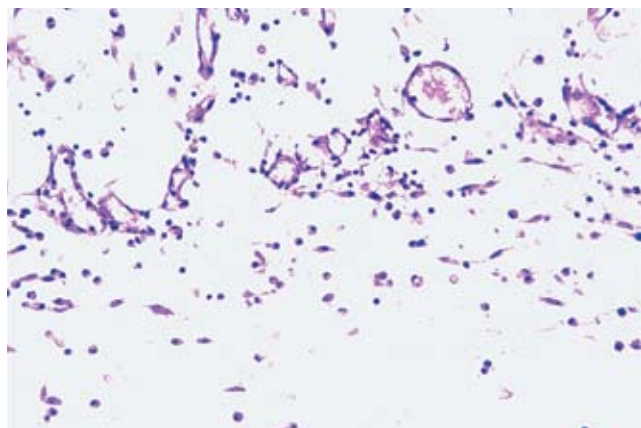


Рис. 3. Патоморфологическая картина через 3 суток после введения в кожу крысы геля ГИАЛРИПАЙР-02: на границе дермы и подкожно-жирового слоя увеличено количество фибробластов, макрофагов, наблюдается пролиферация полнокровных капилляров. Окраска г.-э., увеличение $\times 400$

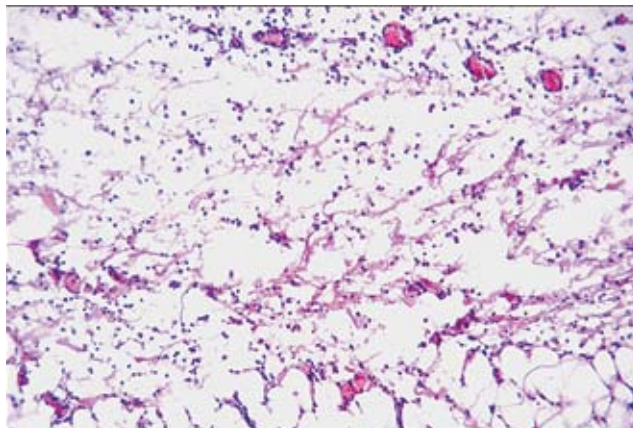


Рис. 4. Патоморфологическая картина через 7 суток после введения в кожу крысы геля ГИАЛРИПАЙР-02: в верхней части поля зрения в зоне введения геля увеличено количество фибробластов, наблюдается формирование коллагеновых волокон, присутствуют пролиферирующие капилляры. В нижней части поля зрения участок подкожно-жирового слоя без признаков патологических изменений. В зоне введения геля не обнаружено формирования соединительнотканной капсулы

Результаты клинических испытаний

Клинические испытания препаратов линии ГИАЛРИПАЙЕР были проведены в отделении дерматоонкологии и лазерной хирургии Центральной клинической больницы РАН и Институте пластической хирургии и косметологии МЗ РФ. Для подтверждения эффективности препарата проводили измерения эластичности, значений pH и гидратантных свойств кожи.

Как показали исследования, введение препаратов ГИАЛРИПАЙЕР позволяет значительно улуч-

шить показатели вязкостно-эластичных свойств кожи, что может свидетельствовать о стимулировании процессов синтеза собственного коллагена и эластина. У всех испытуемых возросла влажность кожи при неизменном значении показателя pH. В клинических заключениях отмечается, что все препараты линии ГИАЛРИПАЙЕР достаточно легко, без большого усилия вводятся в поверхностные и средние слои кожи, равномерно распределяясь в ней. Инъекции препарата практически безболезненны. Визуально отмечается хороший результат, а именно

происходит выравнивание рельефа поверхностных морщин, улучшается цвет и текстура кожи лица, увеличивается ее тургор, отмечается выраженный лифтинговый эффект. Субъективная оценка пациентами данной процедуры была во всех случаях достаточно высокой.

Проведенные разносторонние исследования свидетельствуют о том, что твердофазная, модифицированная различными низкомолекулярными биорегуляторами ГК в препаратах линии ГИАЛРИПАЙЕР обеспечивает устойчивый пролонгируемый эффект.

В клинике «Реформа» разработана специальная программа биорепарации кожи, включающая в себя инъекционное введение препаратов линии ГИАЛРИПАЙЕР. Методика «биорепарация» подразумевает применение безлекарственных макромолекулярных терапевтических средств (БМТС). Ее задача — активизация метаболизма клеточных структур кожи, восстановление повреждений межклеточного матрикса и последующая превентивная защита дермы от воздействия неблагоприятных, агрессивных факторов внешней среды. Инъекции БМТС смещают баланс обменных процессов, установившихся между клетками и межклеточным матриксом дермы, сдвигают стационарное состояние в этой системе. Инвазивность метода введения БМТС, особенно при использовании его в виде мезотерапии, обуславливает развитие таких же процессов, как и при ранениях кожи, но, очевидно, в меньших масштабах. Повреждаются различные типы клеток в эпидермисе и дерме, что приводит к высвобождению из лизосом лизосомальных ферментов в межклеточный матрикс. Запускается целый каскад межклеточных взаимодействий, состоящий из серий координированных реакций различных типов клеток поврежденной ткани, регулируемых локальными медиаторами — факторами роста. С одной стороны, интенсифицируются процессы расщепления гиалуроновой кислоты гиалуронидазой, отщепление сульфатированных гликозаминогликанов от протеогликанов, протеолиз белков и т. д. А с другой стороны, развиваются процессы репаративной регенерации, противостоящие разрушению и направленные на восстановление структуры межклеточного матрикса. В итоге по закону избыточной компенсации репаративные процессы в клетках не только восстанавливают повреждения, но и приводят к обновлению («омоложению») структур клеток и внеклеточного вещества и способствуют выходу процессов синтеза-распада на более высокий стационарный уровень, при котором они протекают с повышенными скоростями. Этому как раз и способствует присутствие модифицированной низкомолекулярными биорегуляторами ГК как источника биологически активных соединений, необходимых для процессов биорепарации. Вместе с тем развиваются процессы, препятствующие разрушению структур межклеточного вещества свободными радикалами.

Заключение

Таким образом, создан качественно новый класс препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту, применение которых в перспективе может стать одним из основных методов нехирургического омоложения кожи. Впервые в мировой практике в одностадийном технологическом режиме без использования технологических добавок твердофазным методом получены препараты модифицированной ГК, имеющей совершенно иную пространственную структуру, чем в применявшихся ранее препаратах. Кроме ГК эти препараты содержат жизненно важные для кожи низкомолекулярные биорегуляторы. Проведение процесса получения препаратов твердофазным методом в отсутствие растворителей позволило «привить» на макромолекулу ГК водонерастворимые или ограниченно растворимые биоактивные компоненты, такие как рибофлавин, ретинол, токоферол, фолиевую кислоту, и перевести их в водорастворимую форму, удобную для инъекционного введения.

Биоактивные компоненты, находясь в химически связанном состоянии с макромолекулой ГК, приобрели устойчивость при хранении, что особенно важно для таких неустойчивых соединений, как витамины С, Е, А, аминокислоты и др., легко окисляемых в условиях обычного хранения и стерилизации. Вместе с тем молекулярно-массовое распределение ГК стало более однородным, что позволит снизить риск побочных эффектов, связанных с неоднородностью фракционного состава гиалуронана.

Выражаем искреннюю благодарность ученым из различных институтов, принимавшим активное участие на всех этапах разработки, исследования свойств и испытания препаратов линии ГИАЛРИПАЙЕР: д.х.н., проф. Зеленецкому А.Н., к.х.н. Волкову В.П. (ИСПМ РАН им. Н.С. Ениколопова), д.б.н., проф. Бойкову П.Я. (ИПХФ РАН), д.м.н., проф. Шехтеру А.Б., к.м.н. Руденко Т.Г. (ММА им. И.М. Сеченова).

Литература

1. Хабаров В.Н., Зеленецкий А.Н. Нанотехнологическая ретикуляция гиалуроновой кислоты. Косметик интернешнл. 2008; 2: 8.
2. Хабаров В.Н., Селянин М.А., Зеленецкий А.Н. Твердофазная модификация гиалуроновой кислоты для целей эстетической медицины. Вестник эстетической медицины. 2008; 7 (3): 18—24.
3. Хабаров В.Н., Селянин М.А., Зеленецкий А.Н. Перспективы создания новых препаратов для биоревитализации. Вестник эстетической медицины. 2008; 7 (4): 40—46.
4. Хабаров В.Н., Селянин М.А., Михайлова Н.П., Зеленецкий А.Н. Биоактивные композиции на основе модифицированной гиалуроновой кислоты. Вестник эстетической медицины. 2009; 8 (1): 49.
5. Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Чижова Н.А., Селянин М.А., Михайлова Н.П. Значение параметра молекулярной массы гиалуроновой кислоты в препаратах для эстетической медицины. Вестник эстетической медицины. 2009; 8 (4): 16—22.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ СИФИЛИСА НА КАФЕДРЕ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ: К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ

А.В. САМЦОВ, А.В. СУХАРЕВ, Р.А. РАВОДИН

History of syphilis studies at the chair of skin and venereal diseases, military medical academy, for its 140th anniversary

A. V. SAMTSOV, A. V. SUKHAREV, R. A. RAVODIN

Об авторах:

А.В. Самцов — начальник кафедры кожных и венерических болезней военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург, профессор, д.м.н.

А.В. Сухарев — заместитель начальника кафедры кожных и венерических болезней военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург, профессор, д.м.н.

Р.А. Раводин — преподаватель кафедры кожных и венерических болезней военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург, к.м.н.

Рассматриваются этапы становления одной из первых в России кафедры сифилидологии, оценивается вклад В.М. Тарновского, Т.П. Павлова, С.Т. Павлова и других сотрудников кафедры в разработку учения о сифилисе.

Ключевые слова: кафедра сифилидологии, сифилис, Военно-медицинская академия.

The article examines stages of development for one of the first Russian chairs of syphilology and assess the contribution made by V.M. Tarnovsky, T.P. Pavlov, S.T. Pavlov and other employees to the development of syphilis studies.

Key words: Syphilology Chair, syphilis, Military Medical Academy.

Императорская Медико-хирургическая, а с 1881 г. Императорская Военно-медицинская академия — одно из старейших медицинских заведений нашей страны. Она была основана в 1798 г. чаяниями императора Павла I. Становление академии является отражением развития отечественной медицины. В ее клиниках трудились С.П. Боткин, И.М. Сеченов, Н.И. Пирогов, И.П. Павлов, составившие славу русской и мировой медицины.

Преподавание венерических болезней в академии сначала проводилось хирургами. Первый профессор кафедры хирургии академии И.Ф. Буш (1771—1843) читал лекции и преподавал венерические болезни параллельно с курсом хирургии с 1800 по 1833 г. Преемником И.Ф. Буша был профессор Х.Х. Саломон (1797—1851). В 1842 г. в Медико-хирургической академии (МХА) преподавание венерических болезней и сифилидологии выделяют в отдельный предмет и поручают адъюнкт-профессору П.П. Заболоцкому, но без организации специальной и самостоятельной кафедры. С полным основанием можно считать, что тогда же начинается и научная разработка проблем сифилидологии и венерологии. Уже в 1857 г. профессор П.П. Заболоцкий выпустил «Руководство

к изучению и лечению сифилитических болезней», удостоенное Демидовской премии и признанное на то время лучшим в России. Этот труд по представлению Конференции МХА и с разрешения военного министра был издан за счет средств академии в качестве основного учебного пособия.

В 1869 г. в Медико-хирургической академии впервые в России была образована самостоятельная кафедра сифилидологии, которую в 1871 г. возглавил профессор В.М. Тарновский, по праву считающийся основателем отечественной сифилидологической школы. Еще до своего избрания заведующим кафедрой В.М. Тарновский читал курс лекций по сифилису и проводил практические занятия со слушателями МХА. Он одним из первых установил тот факт, что «помимо какой бы то ни было примеси крови одно чистое отделение воспалений слизистой оболочкой сифилитического субъекта способно передать сифилис» и в то же время «материя мягкого, твердого шанкра и последовательных явлений сифилиса, находясь в соприкосновении с здоровою, не лишенною эпителиального покрова слизистой оболочкой, не обуславливает заражения». В 1863 г. он издает свои лекции «Распознавание венерических болезней у женщин и детей», тогда это был первый в России оригинальный труд касательно сифилиса у женщин и детей, удостоенный похвального отзыва Академии наук.

Тарновский занимается эпидемиологией сифилиса в Российской империи, что ранее никто не делал. Основываясь на наиболее достоверных данных (рекрутские наборы), он определяет соотношение больных сифилисом и здоровой части населения по местностям в период с 1840 по 1863 г. Продолжая эти исследования, он публикует в 1888 г. работу «Проституция и аболиционизм», в которой рассматривает вопрос о регламентации проституции в России. Обрисовав в данной статье значение сифилиса, роль проституции как основного источника распространения сифилиса и «вред, приносимый им не только для самих сифилитиков, но и для их потомства в смысле появления на свет вырождающихся типов, порочно развитых от рождения, слабоумных, страдающих различными нервными расстройствами и т. д.», Тарновский ставит перед обществом два вопроса: «Находит ли общество необходимым установить постоянный врачебно-полицейский надзор за проститутками? Считает ли общество необходимыми условиями санитарного надзора за проститутками временное их освидетельствование и обязательное больничное лечение?» Наконец, в 1897 г. в Санкт-Петербурге благодаря энергии и настойчивости В.М. Тарновского состоялся «Высочайше разрешенный съезд по обсуждению мероприятий против сифилиса в России», в котором приняли участие ученые, представители различных административных учреждений и ведомств, земств и городов — всего около 500 человек. Съезд принял ряд постановлений по упорядочению регистрации и отчетности, выработал более целесообразную и однородную номенклатуру сифилиса и венерических заболеваний. Были введены учетная карточка больного и новая форма отчетности, позволяющие улучшить представление как о числе свежих заражений, так и об общем числе больных сифилисом.

Забываясь о распространении знаний о сифилисе среди врачей-венерологов и профессионально близких к ним дерматологов и желая объединить усилия в борьбе с этим злом, В.М. Тарновский в 1885 г. выступает инициатором создания первого в Европе Русского сифилидологического и дерматологического общества. Вскоре общество приобрело большой авторитет, судя по перечню и важности разбиравшихся и обсуждавшихся на его заседаниях вопросов: «о борьбе с сифилисом», «о рациональном лечении сифилиса», «о борьбе с проституцией», «о проказе», «о врачебной тайне» и т. д.

В.М. Тарновским в 1883 г. предложен йодоформ для лечения мягкого шанкра. Это открытие, совершившее переворот в терапии данного заболевания, получило всемирное признание.

В 1887 г. выходит работа В.М. Тарновского «Об источниках распространения сифилиса по поводу вырезания первичного сифилитического затвердения», в которой автор приходит к выводу, что хирургическое удаление твердого шанкра не пре-

дотвращает «общего заражения и не удлинит срока второй инкубации».

В докладе на IV Пироговском съезде в Москве в 1891 г. «Сифилис мозга, его диагностика и отношение к другим заболеваниям нервной системы» Тарновский выдвигает следующие положения, актуальные и по сей день: «Анамнестические данные, сопутствующие явления сифилиса и пробное лечение не могут составлять оснований для научного клинического диагноза сифилиса мозга... Без знания нервных и душевных болезней не может быть и речи о точной диагностике сифилиса мозга».

На III Международном съезде в Лондоне в 1896 г. В.М. Тарновский сделал доклад «Злокачественный сифилис», в котором не только коснулся особенностей клинического течения злокачественного сифилиса, но и, что особенно важно, проанализировал причины, к нему располагающие: «запойное пьянство, сахарное мочеизнурение, нравственное угнетение и переутомление».

Вопросу «Об излечимости сифилиса» В.М. Тарновский посвятил свой программный доклад на VII Съезде русских врачей в Казани в 1896 г. В конце выступления он сделал довольно смелые для того времени выводы, оказавшиеся впоследствии справедливыми: «Сифилис излечим во всех ступенях его развития. Болезнь может ограничиться исключительно первичными явлениями. Чаще выздоровление наступает после развития второй степени сифилиса. Наконец, совершенное излечение может иметь место и в третичной степени развития... При равных остальных условиях на выздоровление от сифилиса всего более влияет степень сопротивляемости сифилитической заразе, сопротивляемости, присущей каждому данному организму и далеко еще не выясненной».

На VII Пироговском съезде в 1896 г. В.М. Тарновский представил доклад «Лечение сифилиса сывороткой». Ученый пытался провести лечение сифилиса сывороткой, подобно лечению дифтерии сывороткой животных, в результате чего развивалась невосприимчивость к инфекции. На основании проведенных опытов автор убедился, что впрыскивание сыворотки зараженных сифилисом жеребят не оказывает благотворного влияния на течение сифилиса ни в раннем, ни в позднем его периоде, а потому «не может быть советуемо».

В 1902 г. В.М. Тарновский издал свой труд «Сифилитическая семья и ее нисходящее поколение», явившийся результатом его 42-летней научно-практической деятельности. В этой работе, посвященной патологии сифилиса, автор одним из первых в мире отследил те отдаленные изменения, которые происходят во втором и в последующих поколениях больных сифилисом: «Губительное наследственное влияние приобретенного сифилиса I-го поколения, выражаемое выкидышами, мертворожденными, плодами, умирающими в первые годы жизни, равно

представляющими явления наследственного сифилиса, уродства или дистрофии, обнаруживается все-го сильнее во 2-м поколении сифилитической семьи, значительно слабеет в 3-м и, сводясь на нет в 4-м, по-видимому, не идет далее».

В 1898 г. В.М. Тарновского на посту заведующего кафедрой кожных и венерических болезней сменил Т.П. Павлов, известный своими работами по патогистологии сифилиса. В исследовании «Материалы к выяснению причин смерти новорожденных детей наследственных сифилитиков» Т.П. Павлов поставил задачу «выяснить сущность тех изменений, последствием которых является смерть детей наследственных сифилитиков, умирающих сплошь и рядом без достаточных как клинических, так и патологоанатомических причин и регистрируемых обыкновенно как умерших от недостаточной врожденной способности». При микроскопическом исследовании кожи и различных внутренних органов Т.П. Павлов обнаруживает различные стадии развития эндартериита с последующими изменениями тканей исключительно интерстициального характера. Полученные результаты, объясняя высокую смертность среди детей, родившихся у больных с наследственно обусловленным сифилисом, указывают на необходимость общего лечения таких детей сразу после рождения. Профессор Т.П. Павлов, будучи сам прекрасным гистологом, широко пропагандирует гистологический метод диагностики среди своих учеников. Об этом свидетельствуют их труды: Е.Ф. Фридман. «Материалы к патологии сифилиса», З.В. Совинский. «К патолого-анатомическим изменениям при гумозном сифилисе», В.В. Иванов. «К учению о гистологическом строении типичных форм сифидов кожи», В.И. Терebinский. «Материалы к учению о ранней поверхностной сифилитической эритеме», А.И. Булатчиков. «О патолого-анатомических изменениях при пигментном сифилиде».

В 1911 г. профессор Т.П. Павлов выступил с докладом в Русском сифилидологическом и дерматологическом обществе «О действии салварсана на проявления сифилиса», в котором указал на необходимость осторожного отношения к препарату ввиду его выраженной токсичности. Спустя четыре года в его клинике был испытан первый русский препарат салварсана — арсол Остромысленского.

В это же самое время с кафедрой кожных и венерических болезней активно сотрудничал работавший в академии выдающийся микробиолог Д.К. Заболотный, занимавшийся экспериментальным сифилисом. К числу его заслуг можно отнести: описание возбудителя сифилиса (лишь на несколько недель позже Шаудина и Гоффмана); открытие особых агглютининов, губительно действующих на бледные трепонемы, микробиологическое описание различных морфотипов *T. pallidum*, а также создание экспериментальной модели сифилиса на низших обезьянах.

Несколько позже профессор М.Г. Мгебров организовал при кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии экспериментальную лабораторию, где изучал со своими сотрудниками различные вопросы патологии сифилиса: С.Т. Павлов. «К вопросу об иммунобиологических реакциях при экспериментальном сифилисе кроликов», «Экспериментальные данные по вопросу об иммунитете при сифилисе кроликов и влиянии на него недостаточных доз салварсановых препаратов»; С.Т. Павлов, В.А. Каргин. «К вопросу о влиянии удаления первичной сифиломы на развитие генерализованных явлений при сифилисе у кроликов».

Продолжали совершенствоваться схемы терапии сифилиса с использованием препаратов мышьяка, висмута и йода.

В годы войны (советско-финляндской и Великой Отечественной) на кафедре уже под руководством С.Т. Павлова был разработан уплотненный метод лечения сифилиса, когда мышьяковистые и висмутовые препараты вводились с увеличением суточных доз, что позволило существенно сократить сроки лечения больных.

С появлением в клинической практике пенициллина стали публиковаться работы, указывающие на его высокую эффективность в отношении сифилиса. В 1954 г. в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (впервые в СССР) был синтезирован бициллин-1, прошедший первые клинические испытания на кафедре кожных и венерических болезней академии. В 1965 г. увидела свет статья С.Т. Павлова и Ю.Ф. Королева, в которой впервые в отечественной литературе были опубликованы результаты лечения больных сифилисом «перманентным методом» пенициллином и бициллином. В этой работе описывается разработанная ими методика лечения свежих форм сифилиса в зависимости от массы тела больного и стадии болезни. В 1967 г. С.Т. Павлов и Ю.Ф. Королев опубликовали данные о 313 больных, получавших лечение пенициллином и бициллином. Отдаленные результаты наблюдения за этими пациентами показали, что метод лечения сифилиса массивными дозами пенициллина эффективен (только у 4 больных отмечены неудачи), обладая рядом преимуществ — снижение сроков лечения, быстрая негативация серологических реакций и малое количество осложнений. В 1972 г. Министерство здравоохранения СССР официально утвердило предложенную методику лечения больных заразными формами сифилиса антибиотиками по непрерывному (перманентному) методу. И.А. Зайцев, ученик профессоров С.Т. Павлова и О.К. Шапошникова, продолжил разработку непрерывного метода терапии сифилиса, защитив кандидатскую диссертацию (1974), посвященную результатам лечения более 500 больных ранними формами сифилиса пенициллином и бициллином по непрерывному методу.

В последующем на кафедре кожных и венерических болезней с успехом занимались разработкой методов терапии сифилиса ретарпенон и экстенциллином (Сухарев А.В., 1997).

В настоящее время активно разрабатываются вопросы диагностики и терапии нейросифилиса (Одинак О.М., 1999; Теличко И.Н., 2001; Никоненко М.В., 2002). В 2006 г. вышла в свет монография под общей редакцией профессора А.В. Самцова «Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении».

Изучение сифилиса на кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии фактически является отражением истории становления отечественной венерологии. Сотрудниками кафедры внесен существенный вклад в развитие учения о сифилисе и других инфекциях, передаваемых половым путем. Золотыми буквами вписаны в историю отечественной медицины имена В.М. Тарновского, Д.К. Заболотного и С.Т. Павлова.

Литература

1. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической академии) академии (1798—1998). СПб.: Наука, 1998.
2. Архангельский С.П. В.М. Тарновский (1837—1906). Л., 1966.
3. Кобрин А.Л. Исторический очерк кафедры кожных и венерических болезней. Л., 1948.
4. Тарновский В.М. Злокачественный сифилис: докл., прочитанный на III международном съезде в Лондоне 7-го августа 1896 г. М.: Типография М.Г. Волчанова, 1896.
5. Тарновский В.М. Сифилитическая семья и ее нисходящее поколение: биологический очерк. Харьков: Типография И.А. Гессен, 1902.
6. Тарновский В.М. Об источниках распространения сифилиса по поводу вырезания сифилитического первичного затвердения. СПб.: Типография Я. Трей, 1887.
7. Тарновский В.М. Распознавание венерических болезней у женщин и детей. СПб.: Типография Гогенфельдена и Ко, 1863.
8. Иванов В.В. К учению о гистологическом строении сифилидов кожи кондиломатозного и гуммозного периодов: Дис. докт. мед. наук. Сифилитологическая и дерматологическая клиника проф. Т.П. Павлова. СПб.: Тов. художествен. печати, 1900.
9. Фридман Е.Ф. Материалы к патологии сифилиса. Исследование кожи при последнем. СПб.: Типография А. Пороховщикова, 1900.
10. Булатчиков А.И. К вопросу о патолого-гистологических изменениях при пигментном сифилиде (*leucoderma syphiliticum*): Дис. докт. мед. наук. Клиника кожн. и венерических болезней проф. Т.П. Павлова. СПб.: Типография Сириус, 1907.
11. Павлов С.Т., Королев Ю.Ф. К методике лечения сифилиса пенициллином. Вестн. дерматол. и венерол. 1965; 5: 71—75.
12. Павлов С.Т., Королев Ю.Ф. Отдаленные результаты непрерывного лечения свежих форм сифилиса пенициллином и бициллином. Вестн. дерматол. и венерол. 1967; 4: 8—11.
13. Зайцев И.А. Результаты лечения больных ранними формами сифилиса пенициллином и бициллином по непрерывному методу: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Л., 1974.
14. Сухарев А.В. Клинико-иммунологические особенности течения сифилитической инфекции в современных условиях: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. СПб., 1997.
15. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006.

В.И. ПРОХОРЕНКОВ К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



18 ноября 2009 г. исполнилось 60 лет со дня рождения заведующего кафедрой кожных и венерических болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета имени В.Ф. Войно-Ясенецкого, доктора медицинских наук, профессора В.И. Прохоренкова.

Виктор Иванович родился в 1949 г. в г. Ярцево Смоленской области. После окончания с отличием Красноярского медицинского института в 1972 г. работал врачом-дерматовенерологом и заведующим поликлиникой Шагонарской районной больницы (Республика Тува). С 1975 по 1978 г. — учеба в аспирантуре на кафедре кожных и венерических болезней Красноярского медицинского института у проф. Ф.И. Колпакова. В 1980 г. В.И. Прохоренков защитил кандидатскую диссертацию «Значение цианидов в заболеваемости профессиональными дерматозами рабочих золотоизвлекательных фабрик» в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте Минздрава СССР. Последующие этапы его работы: старший лаборант, ассистент, доцент и с 1987 г. — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней. В 1985—1987 гг. он — декан факультета усовершенствования врачей, в 1993—1994 гг. — проректор по лечебной работе, с 1994 по 2004 г. — ректор Красноярской государственной медицинской академии.

В.И. Прохоренков разработал и внедрил оригинальный диагностический метод контактной биомикроскопии кожи. Этот весомый вклад в дермато-

логию был представлен в докторской диссертации «Ранняя диагностика аллергических дерматозов, скрининг металлов-аллергенов с применением контактной биомикроскопии, микролюминесцентного анализа и разработка методов корректирующей терапии», успешно защищенной в ЦКВИ в 1988 г.

Сегодня на счету профессора В.И. Прохоренкова более 380 печатных трудов, в том числе 17 монографий и руководств. Среди них: «Экзема (вопросы иммунокорректирующей терапии)» (Красноярск, 1994); «Профессиональные болезни кожи», 2 тома (Красноярск, 1996); «Дерматологическая синдромология» (Красноярск, 1998); «Заболевания, передаваемые половым путем. Атлас» (Москва, 1998); «Современные аспекты нейросифилиса» (Красноярск, 1999); «Сифилис. Иллюстрированное руководство» (Москва, 2002); «Отечественные дерматовенерологи. Биографический справочник» (Москва, 2003); «Очерки истории отечественной венерологии» (Красноярск, 2006); «Буллезные дерматозы (вопросы клинико-морфологической диагностики и морфогенеза по данным электронной и атомно-силовой микроскопии)» (Красноярск, 2008); «Платинозы кожи» (Красноярск, 2008); «Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей» (Москва, 2008). Многие из перечисленных монографий и руководств известны в России и за ее пределами.

Под руководством В.И. Прохоренкова защищены 34 кандидатские и 4 докторские диссертации. Виктор Иванович — автор 12 изобретений и па-

тентов. Профессор В.И. Прохоренков принимает участие в выполнении двух федеральных целевых программ: «Фундаментальные и прикладные медицинские аспекты применения хитозана и его производных», «Наночастицы как носители лекарственных средств». Известны его работы, посвященные истории отечественной венерологии, роли конституционных и иммуногенетических факторов в заболеваемости сифилисом, изучению ультраструктуры клеточек Лангерганса при буллезных дерматозах.

Виктор Иванович внес большой вклад в развитие дерматовенерологической службы Красноярского края, республик Тыва и Хакасия, оказывая неоценимую помощь практическому здравоохранению. В течение многих лет он является главным внештатным дерматовенерологом Красноярского края, председателем Красноярского филиала Российского общества дерматовенерологов, председателем проблемной комиссии Красноярского государственного медицинского университета «Инфекционные болезни и дерматовенерология».

Профессору В.И. Прохоренкову присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ». Он награжден медалями «За трудовую доблесть», золотой медалью Альберта Швейцера; избран почетным членом Академии медицины Польши, членом Европейской

академии дерматовенерологии, Российской академии естественных наук. Виктор Иванович — член редколлегии журналов «Клиническая дерматология и венерология» (Москва), «Сибирский медицинский журнал» (Иркутск), «Сибирский медицинский бюллетень» (Томск), «Сибирское медицинское обозрение» (Красноярск).

Виктор Иванович — отличный клиницист, талантливый педагог, человек высокого интеллекта и разносторонних интересов. Его лекции всегда вызывают огромный интерес у аудитории. В.И. Прохоренков — автор интересных путевых заметок, дневниковых записей, мемуаров («Записки на рецептах», «Путешествие по замкнутому кругу»). В них размышления врача и ученого об истории России, превратностях человеческой жизни, о литературе и науке. Его книги написаны живым, пластичным языком, читаются с большим интересом. Он — прекрасный семьянин и человек, к которому всегда можно обратиться за помощью.

Доброежелательность и отзывчивость в сочетании с большим профессиональным опытом и эрудицией являются источником уважения к профессору В.И. Прохоренкову со стороны многочисленных учеников и сотрудников, широкой медицинской общественности.

***Редакция журнала «Вестник дерматологии и венерологии»
поздравляет Виктора Ивановича с юбилеем,
желает ему крепкого здоровья и успехов в работе.***

К.Н. СУВОРОВА К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



Ксения Николаевна Суворова родилась 29 октября 1930 г. в Рыбинске. Окончив с отличием в 1954 г. Казанский медицинский институт, работала в Грузии и Московской области терапевтом в воинских частях и сельской участковой больнице. В 1958 г. поступила в клиническую ординатуру на кафедру дерматовенерологии Центрального института усовершенствования врачей. Во время служебной командировки 1959—1961 гг. в Йемене изучала тропическую патологию кожи; работая в Королевском госпитале в г. Сана, впервые в стране организовала работу в дерматовенерологическом отделении, участвовала в создании дерматовенерологической службы в стране, преподавала в медицинской школе, за что ей было пожаловано свидетельство от Министерства здравоохранения и вручена грамота от правительства Королевства Йемен. С 1962 по 1964 г. — младший научный сотрудник в отделе дерматологии Центрального кожно-венерологического института. С 1965 г. — преподаватель в Центральном институте усовершенствования врачей, где прошла путь от ассистента до профессора.

По материалам клинико-эпидемиологических исследований, в Йемене в 1965 г. Ксения Николаевна защитила кандидатскую диссертацию и написала книги: «Два года в Йемене» (1964), «Некоторые заболевания кожи в жарких странах» (1965). С 1967 г. К.Н. Суворова занималась изучением наследственной патологии кожи: ею были выделены 7 новых генетически обусловленных синдромов и в 1985 г. защищена докторская диссертация по оптимизации

диагностики наследственных дерматозов. В этом научном направлении написаны монографии и учебные пособия по диагностике и лечению генодерматозов и мультифакторных болезней кожи: «Генодерматозы» (1969); «Клиническая диагностика некоторых генодерматозов» (1972); «Фитотерапия наследственных дерматозов» (1983); «Наследственный буллезный эпидермолиз» (1986); «Наследственные предрасположения и зудящие дерматозы у детей» (1978); «Лечение атопического дерматита» (1983); «Моногенные дерматозы» (1993); Методические рекомендации, утвержденные Минздравом СССР: «Атопический дерматит» (1978); монографии (в соавторстве): «Атопический дерматит» (1989); «Наследственные дерматозы» (1977); «Генетически обусловленная патология кожи» (1990); «Гиперандрогенные акне» (2000) и др. Всего ею написано 7 монографий, 16 учебных пособий, около 200 научных работ, фрагменты ее работ вошли в руководство «Кожные и венерические болезни» (под ред. Ю.К. Скрипкина. В.Н. Мордовцева, 1995, 1999), в энциклопедический справочник «Синдромы и симптомы».

В 1991—1996 гг. К.Н. Суворова заведовала кафедрой дерматовенерологии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО). С 1 января 1999 г. она — заведующая курсом дерматовенерологии детского и подросткового возраста при кафедре детских инфекционных болезней. В настоящее время — профессор кафедры дерматовенерологии, медицинской микологии и косметологии РМАПО.

Под руководством К.Н. Суворовой защищено 15 кандидатских диссертаций, в которых продолжены научные и клинические исследования в области моногенных и мультифакторных дерматозов (ихтиозиформные генодерматозы, эктодермальные дисплазии, атопический дерматит, псориаз, акне, дерматопатии при наследственных дефектах метаболизма, гнездная алопеция).

Материалы ее научных исследований многократно докладывались на съездах и симпозиумах как в России, так и за рубежом.

В 1998 г. за многолетнюю педагогическую и учебно-методическую работу, большой вклад в последипломное образование дерматовенерологов К.Н. Суворовой было присвоено почетное звание «заслуженный работник высшей школы Российской Федерации». Особой заслугой К.Н. Суворовой является организация последипломного образования по педиатрической дерматологии в Центральном

институте усовершенствования врачей (РМАПО). За добросовестное исполнение служебных обязанностей, многолетнюю плодотворную работу 1 декабря 2010 г. К.Н. Суворова награждена почетной грамотой РМАПО.

За заслуги перед российской дерматовенерологией К.Н. Суворова награждена медалью от Российского общества дерматовенерологов и почетной грамотой к 80-летию юбилею.

Ксения Николаевна продолжает педагогическую и научную работу, является членом диссертационного совета при ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», членом редакционной коллегии журнала «Вестник дерматологии и венерологии».

Успешная педагогическая работа, плодотворная научная активность, высокая квалификация клинициста, доброжелательное отношение к ученикам и пациентам снискали К.Н. Суворовой заслуженный авторитет и уважение коллег.

***Редакция журнала «Вестник дерматологии и венерологии»
поздравляет Ксению Николаевну с юбилеем,
желает ей крепкого здоровья, благополучия,
дальнейших творческих успехов.***

ХІ ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

9—12 ноября 2010 г. в Екатеринбурге состоялся XI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. Организаторы съезда — общероссийская общественная организация Российское общество дерматовенерологов, ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунологии Министерства здравоохранения и социального развития».

В работе съезда приняли участие более 600 делегатов. Впервые Всероссийский съезд дерматовенерологов проведен совместно с косметической выставкой «KOSMETIK EXPO Урал».

Научная программа съезда включала пленарные и секционные заседания, которые были посвящены актуальным вопросам дерматологии — инфекциям, передаваемым половым путем, микологии, организации здравоохранения, информатизации деятельности медицинских учреждений, методам диагностики в дерматовенерологии и косметологии. В рамках съезда проведены 14 сателлитных симпозиумов, 3 «круглых стола», 4 обучающих семинара и специальные мероприятия — конференция общероссийской общественной организации Российское общество дерматовенерологов, заседание правления Российского общества дерматовенерологов, профильной комиссии Экспертного совета по дерматовенерологии и косметологии Минздравсоцразвития России.

Открытие съезда состоялось 9 ноября в торжественной обстановке в Большом зале ЦМТ «Екатеринбург». Подчеркивая, что впервые Всероссийский съезд объединил специалистов-дерматовенерологов и косметологов, президент Всероссийского общества дерматовенерологов, главный внештатный специалист-дерматовенеролог и косметолог Минздравсоцразвития России, академик РАМН, проф. А.А. Кубанова поздравила участников съезда и зачитала приветствие министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации Т.А. Голиковой.

Пленарное заседание было посвящено «Организации оказания дерматологической и косметологической помощи в условиях модернизации здравоохранения» (акад. РАМН А.А. Кубанова). Представлены основные положения новой редакции Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Большое внимание в докладе



уделено развитию новой медицинской специальности — косметологии, вопросам подготовки медицинских кадров, порядку оказания медицинской помощи по специальности косметология.

Новое в диагностике и терапии — основная тема секционных заседаний, посвященных инфекциям, передаваемым половым путем. М.Р. Рахматулина и И.С. Касаткина (Москва) представили новые данные о роли *U. urealyticum* и *U. parvum* в развитии заболеваний мочеполовой системы у детей. Обсуждались вопросы терапии ассоциированных урогенитальных заболеваний папилломавирусной инфекции. Представлены современные методы диагностики сифилиса, обсуждался контроль качества





серологических исследований, выполненных в лабораториях медицинских организаций субъектов Российской Федерации.

На секционном заседании по вопросам диагностики и терапии больных микозами проф. К.И. Разнатовский (Санкт-Петербург) изложил современные представления об этиологии и патогенезе дерматомикозов. Н.В. Кунгуров (Екатеринбург) затронул вопросы легитимности применения лечебных технологий (на примере применения антимикотических средств) в практике дерматовенеролога. Проф. С.А. Бурова (Москва) осветила вопросы профилактики и лечения кандидоза на фоне терапии антибактериальными препаратами.

Вопросам организации оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология было посвящено отдельное секционное заседание. Н.П. Малишевская (Екатеринбург) осветила медико-социальные последствия заболеваемости дерматозами, сопровождающимися хроническим течением, и проанализировала причины формирования инвалидности. Н.В. Кунгуров поделился опытом взаимодействия федерального НИИ и региональных кожно-венерологических учреждений. М.Р. Рахматулиной были представлены данные о заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, среди детского и взрослого населения в различных федеральных округах.

Особый интерес специалистов вызвал семинар «Дерматоскопия в дерматологии», проведенный профессором Harald Kittle (Австрия). Были изложены основы дерматоскопии, проведен интерактивный разбор клинических случаев, вызвавший неподдельный интерес и живой отклик у аудитории.

На заседаниях, посвященных применению рациональной лекарственной терапии дерматозов, обсуждались вопросы лечения атопического дерматита, псориаза, ведения больных с акне. Отдельное заседание было посвящено организации оказания медицинской помощи, диагностике и терапии боль-



ных первичными лимфомами кожи и другими опухолевыми заболеваниями кожи.

На съезде были широко представлены различные направления врачебных вмешательств в косметологии: антивозрастная медицина, методы диагностики, инъекционные технологии коррекции инволюционно-депрессивных изменений кожи, в том числе мезотерапия, ботулинотерапия и др., лазерные, радиочастотные и плазменные технологии, фототерапия. На секционном заседании «Инвазивные и консервативные методы в коррекции контуров тела» проф. Г. Лебашов (Аргентина) в своем докладе осветил современные представления о патофизиологии гиоидной липодистрофии (целлюлита) и методах липопластики, о роли вибровакуумного воздействия, применяемого для коррекции липодистрофий.

Проф. О.С. Панова выступила с докладом о роли квантовых технологий в эстетической и антивозрастной медицине. Н. Зирбинати (Италия) представил данные о моделировании мягких тканей с помощью лазерных технологий. Новым возможностям радиочастотной терапии в коррекции фигур был посвящен доклад М. Вашкевич (Израиль).



Председатель секции «Фототерапия, лазерные, радиочастотные и плазменные технологии в косметологии», профессор кафедры эстетической медицины О.С. Панова подчеркнула высокий уровень доклада А.И. Толстой «Клинический опыт применения аблятивного фракционного фототермолиза в комбинированной терапии акне».

На секционном заседании «Диагностика в дерматологии и косметологии» большой интерес вызвал доклад руководителя клиники «Академи» М.Ю. Голикова «Возможности ультразвукографии для оценки эффективности применения аблятивного фракционного фототермолиза при терапии *striae gravidarum*».

Вопросам терапевтической и хирургической коррекции периорбитальной зоны, применению препаратов ботулотоксина и контурной пластики при различных морфотипах старения были посвящены сателлитные симпозиумы, проведенные при поддержке фармацевтических компаний (Мерц Фарма, Валлекс М, Альфа СПА и др.), на которых продемонстрировали видеомастер-классы и видеолекции.

В рамках съезда состоялось заседание профильной комиссии Экспертного совета по дерматовенерологии и косметологии Минздравсоцразвития России.

Отмечено, что в 2010 г. достигнуты значительные успехи в организации специализированной помощи по профилю дерматовенерология больным дерматозами и инфекциями, передаваемыми половым путем. Издан приказ Минздравсоцразвития России № 151-н от 16 марта 2010 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля и больным лепрой». Руководителям медицинских организаций дерматовенерологического профиля рекомендовано привести в соответствие с требованиями приказа кадровое обеспечение и материально-техническое оснащение учреждений.

Закрытие съезда состоялось 12 ноября 2010 года.