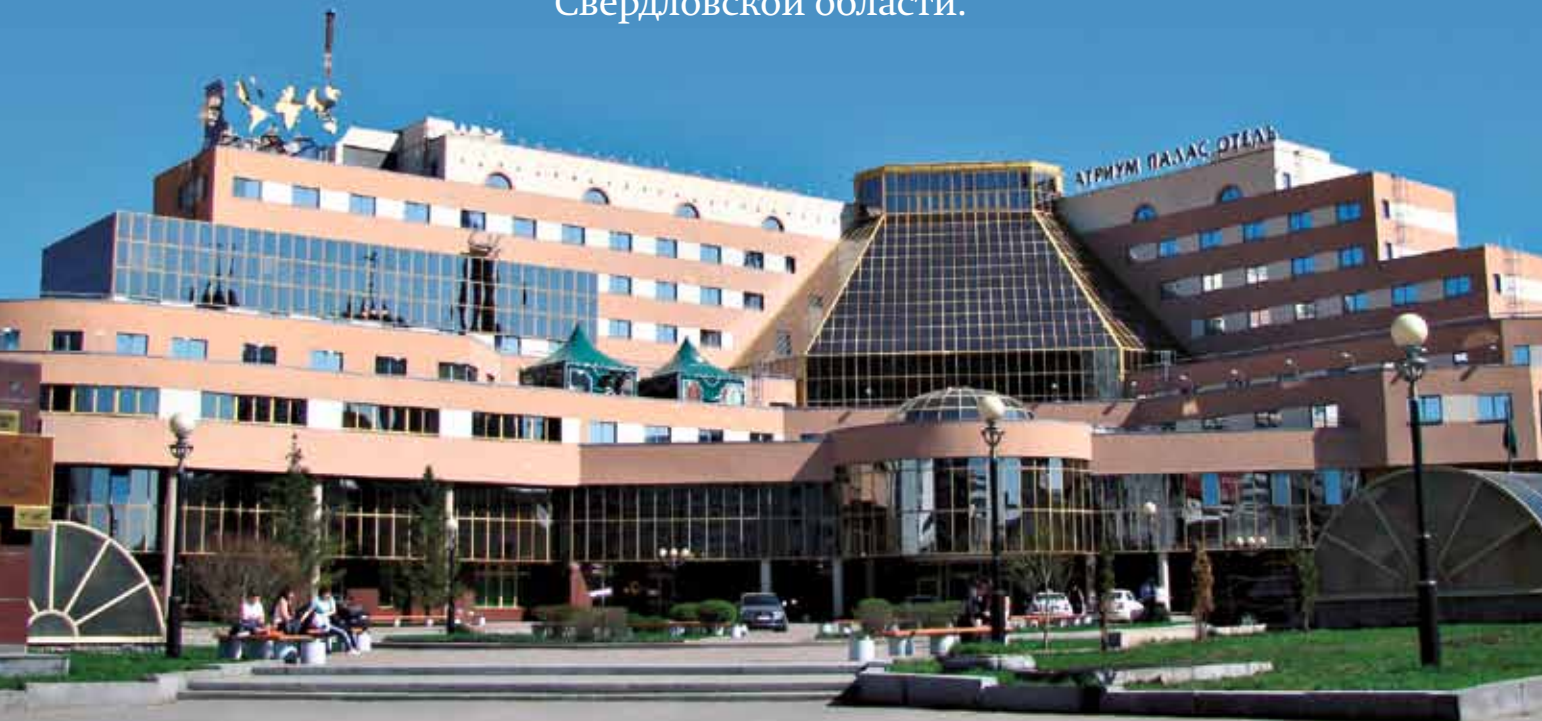


Уважаемые коллеги!

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

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



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

**9–12 ноября 2010 года,
г. Екатеринбург.**

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

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

Адрес Оргкомитета:

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

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

Официальный сайт: www.cnikvi.ru

РОДВ

Российское общество
дерматовенерологов

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

№2
2010

*Новинство для чувствительной
и нежной кожи!*



КОМПЛЕКСНЫЙ ЭМОЛЕНТ ДЛЯ УХОДА И ОЧИЩЕНИЯ СУХОЙ И АТОПИЧНОЙ КОЖИ, ДЕЙСТВУЮЩИЙ В 4-Х НАПРАВЛЕНИЯХ:

- восстановление гидролипидной пленки
- увлажнение и удержание воды в коже
- обогащение межклеточными липидами
- устранение жжения и зуда

Косметика Эмолиум рекомендована для детей с самого раннего возраста



СРЕДСТВА ЕЖЕДНЕВНОГО УХОДА

1. Крем
2. Эмульсия для тела

СПЕЦИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА УХОДА

6. Специальный крем
5. Специальная эмульсия

ОЧИЩЕНИЕ

3. Кремовый гель для умывания
4. Эмульсия для ванн



**НАСЛАЖДАЯСЬ
ЗДОРОВЬЕМ**

Вильпрафен®
джозамицин, 500 мг



- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях урогенитального тракта¹⁻⁵
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных согласно национальным и международным рекомендациям^{6,7}
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий⁸

1. Юрьев С. и соавт. Гинекология 2009; Том 11, №4: 44-47.
2. Короткий Н. Г. и соавт. Вестник дерматологии 2003; №4: 58-61.
3. Soltz-Szöts J, et al. Z Hautkr. 1989; 64 (2): 129-31.
4. Primiero FM, et al. J Chemother. 1989; 1 (4 Suppl): 909-10.
5. Colombo U, et al. Minerva Ginecol. 1998; 50: 491-7.
6. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. Кубановой А. А., М: ДЭКС-Пресс, 2008.
7. European STD guidelines. International Journal of STD & AIDS; 12 (Suppl. 3).
8. Мусеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66-69.



Учредители

Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Минздравсоцразвития России»



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

2'2010

научно-практический рецензируемый журнал

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

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

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

ООО «ДЭКС–ПРЕСС»
125167, Москва, 4–я ул. 8 Марта, д. 6а,
тел./факс: (495) 730 5352, 730 5317,
e-mail: info@dex.ru

Перепечатка материалов или их фрагментов допускается только по согласованию с редакцией в письменном виде.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 3 200 экз.

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

Индекс для подписчиков — **72082**.

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

А. А. КУБАНОВА

Заместитель главного редактора

В. А. САМСОНОВ

Ответственный секретарь

И. Н. ЛЕСНАЯ

Научный редактор

В. А. ВОЛНУХИН

Члены редакционной коллегии

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

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Н.В. КУНГУРОВ, М.А. УФИМЦЕВА, Н.П. МАЛИШЕВСКАЯ, Т.А. СЫРНЕВА,
Н.Л. СТРУИН, В.И. СУРГАНОВА
Эпидемиологическая роль мигрантов в распространении
сифилиса на территориях Урала, Сибири
и Дальнего Востока

4

И.К. МИНУЛЛИН, Е.В. БИЛЬДЮК, Г.Г. ВАФИНА, И.В. ГАРИФУЛЛИНА
Нормативно-правовые аспекты проведения
профилактических медицинских осмотров лиц
определенных профессий на инфекции, передаваемые
половым путем, и заразные кожные заболевания.
Организация профилактических медицинских осмотров
в Республике Татарстан

10

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.В. БРАТЦЕВА, С.А. МОШКОВСКИЙ, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, А.А. КУБАНОВА,
А.А. КУБАНОВ
Поиск потенциальных биомаркеров хронических
дерматозов с помощью протеомного анализа

13

М.В. РОДИКОВ, В.И. ПРОХОРЕНКОВ
Нейросифилис: от диагноза к лечению
Часть II. Диагностика, терапия, прогноз

20

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.Н. БОЛДЫРЕВА, Е.В. ЛИПОВА, Ю.Г. ВИТВИЦКАЯ
Урогенитальные инфекции у женщин, обусловленные
условно-патогенной биотой: способы выявления
и коррекция

26

Н.К. ИВАНОВА, Л.В. НИКИТИНА, А.В. РЕЗАЙКИНА
Основные направления научно-исследовательских работ,
защищенных в диссертационном совете Д 208.115.01
при ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» на соискание
ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук
в период 2007—2009 гг.

32

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.Л. БАКУЛЕВ, Н.А. СЛЕСАРЕНКО, А.Н. ПЛАТОНОВА, И.А. ИГОНИНА,
К.А. КУЛЯЕВ
Эффективность применения узкополосной
средневолновой ультрафиолетовой терапии 311 нм
при атопическом дерматите у детей

37

А.В. САМЦОВ, И.Э. БЕЛОУСОВА
О линейном IgA/IgG буллезном дерматозе

43

Г.И. МАВЛЮТОВА, И.К. МИНУЛЛИН, Е.В. БИЛЬДЮК, Р.М. ГУБАЙДУЛЛИН
Случай поздней диагностики третичного сифилиса

48

Е.В. УГРЮМОВА
Адеметионин в цитостатической терапии псориаза

52

И.С. ВЛАДИМИРОВА, К.Н. МОНАХОВ
Возможности повышения эффективности комплексной
терапии псориаза

58

Е.Р. АРАВИЙСКАЯ, Е.В. СОКОЛОВСКИЙ, С.М. БАХТИНА, М.В. ПЧЕЛИНЦЕВ
Роль основы в глюкокортикостероидных препаратах:
оптимальный состав и механизм действия

64

А.Л. БАКУЛЕВ, С.С. КРАВЧЕНЯ, Н.А. СЛЕСАРЕНКО, А.А. ШАБОГИНА
Эффективность и безопасность лечения больных
тяжелыми формами псориаза

72

О.В. ЛЫСЕНКО, Т.В. КУЗНЕЧЕНКОВА, В.А. ИГЛИКОВ, В.П. ДЕРЯБИНА
Распространенность воспалительных заболеваний
мочеполовых органов, ассоциированных с генитальными
микоплазмами. Эффективность лечения

83

К.Н. МОНАХОВ, Д.К. ДОМБРОВСКАЯ
Механизмы нарушений барьерной функции кожи
и методы их коррекции косметическими средствами
линии «Эмолиум»

89

HEALTH CARE
AND EPIDEMIOLOGY

N.V. KUNGUROV, M.A. UFIMTSEVA, N.P. MALISHEVSKAYA, T.A. SYRNEVA,
N.L. STRUIN, V.I. SURGANOVA
Epidemiological role of migrants in the propagation of
syphilis in the territory of Urals, Siberia and Far East

I.K. MINULLIN, YE.V. BILDYUK, G.G. VAFINA, I.V. GARIFULLINA
Normative and legal aspects of preventive medical
examinations for people of certain professions for sexually
transmitted infections and infectious skin diseases

LITERATURE REVIEW

YE.V. BRATSEVA, S.A. MOSHKOVSKY, L.F. ZNAMENSKAYA, A.A. KUBANOVA,
A.A. KUBANOV
Search for potential biomarkers of inveterate dermatoses by
means of proteomic analysis

M.V. RODIKOV, V.I. PROKHORENKOV
Neurosyphilis: from diagnostics to treatment
Part II: diagnostics, therapy and prognosis

SCIENTTIFIC RESEARCHES

M.N. BOLDYREVA, YE.V. LIPOVA, YU.G. VITVITSKAYA
Urogenital infections of women caused by conditional-
pathogenic biota: ways of revelation and correction

N.K. IVANOVA, L.V. NIKITINA, A.V. REZAIKINA
Key lines of research and development works defended at
thesis council D 208.115.01, fgu gntsd rosmedtekhologiy
(state research center for dermatovenerology), for academic
degrees of doctors and candidates of medical science in
2007—2009

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

A.L. BAKULEV, N.A. SLESARENKO, A.N. PLATONOVA, I.A. IGONINA,
K.A. KULYAYEV
Efficiency of using a narrow-band 311 nm mid-wavelength
ultraviolet therapy at atopic dermatitis in children

A.V. SAMTSOV, I.E. BELOUSOVA
About linear IgA/IgG bullous dermatosis

G.I. MAVLYUTOVA, I.K. MINULLIN, YE.V. BILDYUK, R.M. GUBAIDULLIN
A case of late diagnostics of tertiary syphilis

YE.V. UGRYUMOVA
Ademetionine in the cytostatic treatment of psoriasis

I.S. VLADIMIROVA, K.N. MONAKHOV
Possibilities of enhancement of the efficiency of complex
psoriasis treatment

E.R. ARAVIJSKAYA, E.V. SOKOLOVSKY, S.M. BAKHTINA, M.V. PCHELINTSEV
Role of vehicle in topical steroids: optimal composition and
mode of action

A.L. BAKULEV, S.S. KRAVCHENYA, N.A.SLESARENKO, A.A. SHABOGINA
Efficacy and safety of treatment of patients suffering from
severe forms of psoriasis

O.V. LYSENKO, T.V. KUZNECHENKOVA, V.A. IGLIKOV, V.P. DERYABINA
Prevalence of urogenital inflammatory diseases associated
with genital mycoplasmas. Treatment efficacy

K.N. MONAKHOV, D.K. DOMBROVSKAYA
Skin barrier affection mechanisms and methods of their
correction with the use of the Emolium series of cosmetic
products

А.Н. БАРИНОВА, С.Л. ПЛАВИНСКИЙ

Использование модуляторов иммунного ответа при урогенитальном хламидиозе. Математическое моделирование эпидемического процесса заболеваемости урогенитальным хламидиозом

96

А.В. МОЛОЧКОВ, М.А. ГУРЕЕВА, Л.Г. ОВСЕПЯН, Л.А. КАЛИНИНА, А.Ф. БОЛОТСКИХ, Е.И. ШУЛЬМАН, И.Ю. ВАСИЛИШИНА, З.И. ГУСЕЙНОВА, М.П. САБЛИНСКИЙ, М.В. УСТИНОВ

Результаты наблюдательного исследования ТРАМПЛИН по оценке эффективности, безопасности и переносимости крема Травоген и крема Травокорт

101

A.N. BARINOVA, S.L. PLAVINSKY

Using immune response modifiers for urogenital chlamydiosis. Mathematic simulation and forecast of chlamydiosis epidemiological process

A.V. MOLOCHKOV, M.A. GUREYEVA, L.G. OVSEPYAN, L.A. KALININA, A.F. BOLOTSKIKH, YE.I. SHULMAN, I.YU. VASILISHINA, Z.I. GUSEINOVA, M.P. SABLINSKY, M.V. USTINOV

Results of the Trampalin study for evaluating the efficacy, safety and tolerance of the Travogen cream and Travocort cream in Moscow

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Л.В. БЕЛОВА-РАХИМОВА, Т.Н. ГУЗЕЙ, В.И. ПРОХОРЕНКОВ

Развитие венерологии в СССР в период Великой Отечественной войны (1941—1945)

107

HISTORY OF MEDICINE

L.V. BELOVA-RAKHIMOVA, T.N. GUZEY, V.I. PROKHORENKOV

Development of venereology in the USSR during the period of the Great Patriotic war (1941—1945)

Подписаться на журнал

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

(второе полугодие 2010 года)

МОЖНО ВО ВСЕХ ПОЧТОВЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ СВЯЗИ РОССИИ

в каталоге

АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»

«ГАЗЕТЫ. ЖУРНАЛЫ».

ИНДЕКС ПОДПИСКИ — 72082

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИГРАНТОВ В РАСПРОСТРАНЕНИИ СИФИЛИСА НА ТЕРРИТОРИЯХ УРАЛА, СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

Н.В. КУНГУРОВ, М.А. УФИМЦЕВА, Н.П. МАЛИШЕВСКАЯ, Т.А. СЫРНЕВА, Н.Л. СТРУИН, В.И. СУРГАНОВА

Epidemiological role of migrants in the propagation of syphilis in the territory of Urals, Siberia and Far East

N.V. KUNGUROV, M.A. UFIMTSEVA, N.P. MALISHEVSKAYA, T.A. SYRNEVA, N.L. STRUIN, V.I. SURGANOVA

Об авторах:

Н.В. Кунгуров — директор ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

М.А. Уфимцева — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава», г. Екатеринбург

Н.П. Малишевская — руководитель научно-организационного отдела ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Т.А. Сырнева — профессор кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава», г. Екатеринбург

Н.Л. Струин — начальник отдела надзора на транспорте и санитарной охраны территории Управления Роспотребнадзора по Свердловской области, г. Екатеринбург

В.И. Сурганова — заведующая отделением венерологии ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Проведено изучение эпидемиологической роли мигрантов в распространении сифилиса в субъектах Федерации Урала, Сибири и Дальнего Востока. Показатели заболеваемости сифилисом (на 100 000 обследуемых) среди легальных мигрантов в 5—30 раз превышали заболеваемость коренного населения. В клинической структуре преобладали скрытые формы сифилиса (80,0%), наблюдался высокий процент (62,7) заразных форм. Выявлено большое количество (37,5%) мигрантов, больных сифилисом, выбывших из-под наблюдения дерматовенеролога, после установления диагноза. Определены факторы риска, влияющие на рост заболеваемости сифилисом среди трудовых мигрантов. Обсуждаются вопросы организации противоэпидемических мероприятий, адекватных для данной эпидемиологической группы.

Ключевые слова: трудовые мигранты, заболеваемость сифилисом, факторы риска.

The epidemiological role of migrants in the propagation of syphilis in the territory of Urals, Siberia and Far East has been studied. The syphilis incidence rate (per 100,000 of people under examination) among legal migrants was 5—30 times as high as among the autochthonic population. Latent forms (80.0%) prevailed in the clinical structure of migrants suffering from syphilis, and the percentage of contagious forms was high (62.7%). The share of migrants suffering from syphilis who withdrew from dermatovenerological observation after the diagnosis was made turned out to be high (37.5%). The authors also revealed risk factors affecting the growth in the syphilis incidence rate among labor migrants. The article discusses issues related to organizing reasonable anti-epidemic measures for the epidemiological group.

Key words: labor migrants, syphilis incidence, risk factors

К проблемным вопросам современного состояния дерматовенерологической помощи в Российской Федерации относится сохраняющийся высокий уровень заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Так, в 2007 г. показатель заболеваемости сифилисом в РФ составил 63,1 на 100 000 населения [1]. В субъектах Федерации Урала, Сибири и Дальнего Востока показатели заболеваемости сифилисом находились

в диапазоне от 38,6 до 391,0 на 100 000 населения, причем темпы снижения заболеваемости замедляются [2].

Вклад миграционных потоков в перенос и развитие инфекционных заболеваний в мире признан всеми странами. Мигранты больше подвержены рискованному поведению, риск инфицирования половым путем среди мигрантов выше, чем среди стационарного населения, что связано с разделением с семьей и постоянными партнерами, ощущением освобождения от прежних социальных норм [3—6]. По данным Г.Г. Онищенко (2009), в 2007 г. в РФ только среди легальных трудовых мигрантов выяв-

лено 7989 лиц с ИППП, что составило 1331,5 случая на 100 000 обследуемых [7].

В соответствии с письмом Роспотребнадзора от 30.01.2007 № 0100/806-07-32 2, Постановлением Правительства РФ от 15.11.2006 № 681 для получения разрешения на временное проживание или вида на жительство, или разрешения на работу в РФ иностранный гражданин обязан предоставить медицинские справки, подтверждающие отсутствие у него инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих. Перечень заболеваний утвержден Постановлением Правительства РФ от 02.04.2003 № 188, включает в том числе и сифилис. В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 01.09.2005 № 546 бесплатно мигрантам оказывается неотложная медицинская помощь, плановая — только на коммерческой основе.

По прогнозам демографов, депопуляция населения России не закончится до середины XXI века, поэтому рабочая сила будет востребована. Тем более что трудовая деятельность, которой занимаются мигранты, обычно не привлекательна для коренного населения.

В Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии проведено исследование, целью которого явилась оценка показателей заболеваемости сифилисом трудовых мигрантов, изучение их эпидемиологической роли в распространении сифилиса на территориях Урала, Сибири и Дальнего Востока.

Проведен анализ официальных данных, представленных главными врачами 16 кожно-венерологических учреждений (КВУ) Урала, Сибири и Дальнего Востока, а также интервьюирование трудовых мигрантов, больных сифилисом, и двух групп сравнения — больных сифилисом жителей Свердловской области и условно здоровых (обследованных при профилактическом осмотре).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа (Гланц С., 1999). Для изучения качественных признаков использовался критерий χ^2 , а при небольшом числе наблюдений или, если ожидаемые значе-

ния в любой из клеток таблицы сопряженности были меньше 5, применялся точный критерий Фишера (Гланц С., 1999). Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Статистические параметры вычислялись с использованием пакетов прикладных программ BIOSTAT.

В 2008 г. доля мигрантов, больных сифилисом, от общего числа больных сифилисом, по данным разных КВУ, колебалась от 0,2% (Республиканский кожно-венерологический диспансер — РКВД Республики Тыва) до 36,9% (Тюменский областной кожно-венерологический диспансер — ОКВД). По-видимому, это связано с региональными особенностями различных субъектов Федерации. Обращает внимание, что на территориях с развитой промышленностью данный показатель в течение 2003—2008 гг. увеличился.

Если в Свердловской области в 2003—2004 гг. регистрировались единичные случаи заболеваемости сифилисом среди мигрантов, то в 2008 г. выявлено 434 больных, которые составили 13,4% от всех впервые зарегистрированных больных сифилисом в Свердловской области (табл. 1).

Интенсивные показатели заболеваемости сифилисом на 100 000 обследуемых мигрантов на территориях превышали заболеваемость местных жителей в 5—30 раз и варьировали от 142 до 1877 на 100 000 обследованных (табл. 2).

Всего в 16 КВУ Урала, Сибири и Дальнего Востока за 2006—2008 гг. и первое полугодие 2009 г. был зарегистрирован 2671 мигрант, больной сифилисом.

Как видно из табл. 3, в структуре исследуемого контингента соотношение больных мужчин и женщин было 9,9 : 1,0. Основную долю (60,8%) составили мужчины 30 лет и старше.

При анализе социальной структуры мигрантов, больных сифилисом, выявлен высокий удельный вес лиц, занятых в строительстве (49,3%), а также неработающих (27,5%). Доля работников декретированных профессий составила 3,2% (рис. 1). Важно отметить, что 37,5% мигрантов после постановки диагноза сифилиса выбыли из-под наблюдения дерматовенеролога по неизвестным причинам. Де-

Таблица 1

Показатели заболеваемости сифилисом мигрантов в Свердловской области (2003—2008 гг.)

Показатель	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.
Общее число больных сифилисом, в Свердловской области	4891	4232	3546	3114	2821	3250
Число мигрантов, больных сифилисом, в Свердловской области	4	5	42	13	73	434
Удельный вес мигрантов, больных сифилисом, от общего числа больных сифилисом, %	0,1	0,1	1,2	0,4	2,6	13,4

Таблица 2

Показатели заболеваемости сифилисом мигрантов на территориях Урала, Сибири и Дальнего Востока в 2008 г.

Учреждение	Число обследованных мигрантов	Число больных сифилисом мигрантов	Число случаев на 100 000 обследованных
Красноярский ККВД	23 301	33	142
ККВД Приморского края	3 296	8	243
Магаданский ОКВД	3 296	8	243
ОКВД Иркутской области	13 043	39	299
Тюменский ОКВД	27 425	110	401
Сахалинский ОКВД	12 895	72	558
Братский ОКВД	1 234	9	729
РКВД Республики Тыва	386	3	777
ОКВД Амурской области	1 145	10	873
ОКВД Омской области	14 873	141	948
ОКВД Томской области	5 411	84	1 552
ОКВД Челябинской области	19 974	375	1 877

Таблица 3

Демографическая характеристика мигрантов, больных сифилисом, зарегистрированных в 16 КВУ Урала, Сибири и Дальнего Востока (2006—2008 гг., первое полугодие 2009 г.)

Контингент обследуемых	Возраст	Количество	
		абс.	%
Женщины-мигранты, больные сифилисом	До 18 лет	5	0,2
	18—29 лет	56	2,1
	30 лет и старше	184	6,8
Мужчины-мигранты, больные сифилисом	До 18 лет	3	0,1
	18—29 лет	800	30,0
	30 лет и старше	1623	60,8
Всего		2671	100,0



портированы из страны 7,2% мигрантов, больных сифилисом.

В клинической структуре сифилиса преобладали скрытые формы, причем ранний скрытый сифилис был диагностирован у 52,9 %, поздний скрытый сифилис — у 27,1%. Обращает внимание высокий удельный вес (62,7%) заразных форм сифилиса (рис. 2).

С целью выяснения социально-личностных характеристик и выявления факторов, благоприятствующих распространению сифилиса среди мигрантов, были проанализированы данные стандартизованного интервью 34 больных сифилисом мигрантов, зарегистрированных в КВУ Урала, Сибири и Дальнего Востока в 2009 г., и двух групп сравнения — больных сифилисом жителей Свердловской области (30 человек) и 30 условно здоровых (обследованных при профилактическом медицинском осмотре). Респонденты трех исследуемых групп были мужчинами, средний возраст мигрантов, больных сифилисом, составил $39 \pm 7,2$ года; больных сифилисом жителей Свердловской области — $42 \pm 5,1$ года; условно здоровых — $38 \pm 8,7$ года ($p > 0,05$).

Состояли в браке 61,8 % мигрантов, больных сифилисом, 76,6 % больных сифилисом жителей Свердловской области и 50,0% условно здоровых ($p > 0,05$).

Обращает внимание, что респонденты трех исследуемых групп указали на половую жизнь с разными партнерами, а также на случайные половые связи (рис. 3). Однако достоверно чаще пользовались секс-услугами мигранты — 19% опрошенных ($p < 0,05$).

По сравнению с группой условно здоровых лиц мигранты, больные сифилисом, из методов про-

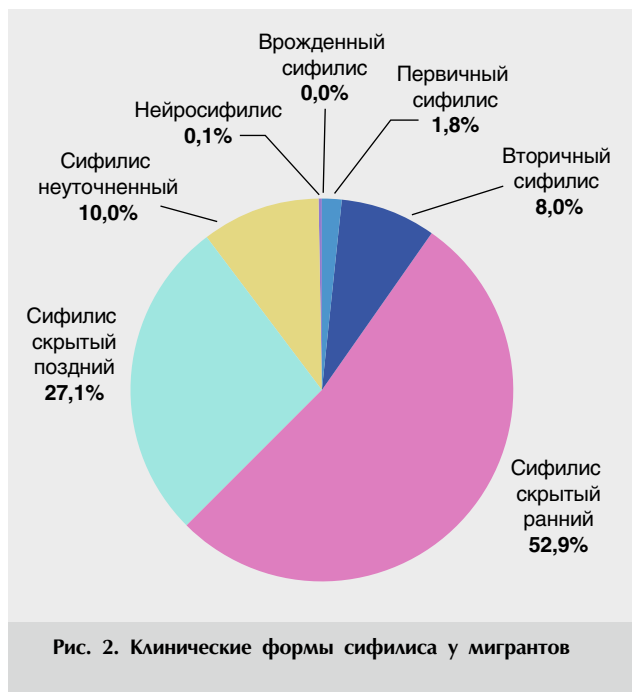


Рис. 2. Клинические формы сифилиса у мигрантов

филактики ИППП достоверно чаще указывали на обычную гигиеническую процедуру, половую жизнь с разными, но знакомыми партнерами ($p < 0,05$) и лишь 3% из них знали о существовании химических методов профилактики ($p < 0,05$) (рис. 4).

Наиболее информативным и доступным источником информации об ИППП мигранты, больные сифилисом, считали друзей (65%). Из средств массовой информации мигранты отметили лишь телевидение (21%), что, безусловно, связано с существующими языковыми барьерами (рис. 5).

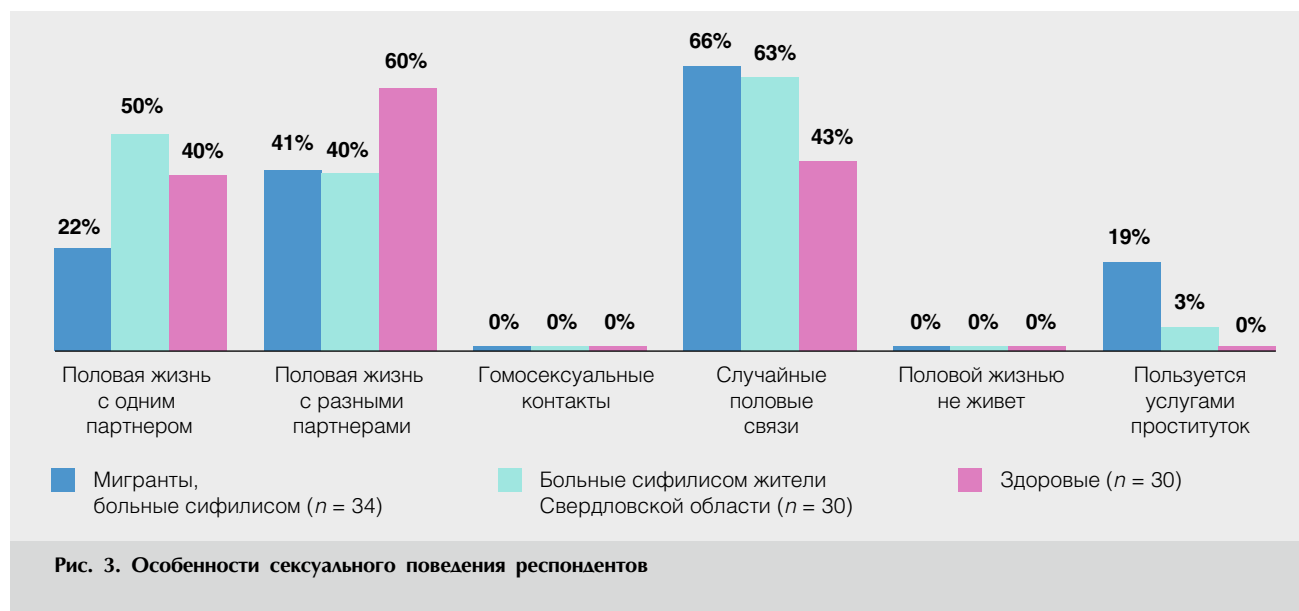


Рис. 3. Особенности сексуального поведения респондентов

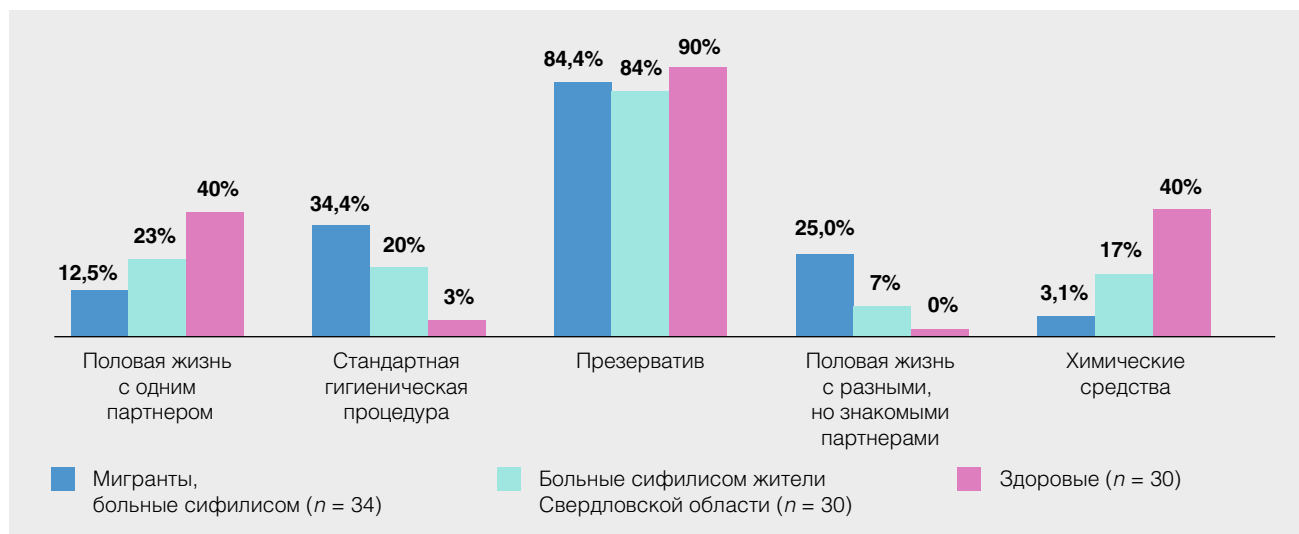


Рис. 4. Представления респондентов о методах профилактики ИППП

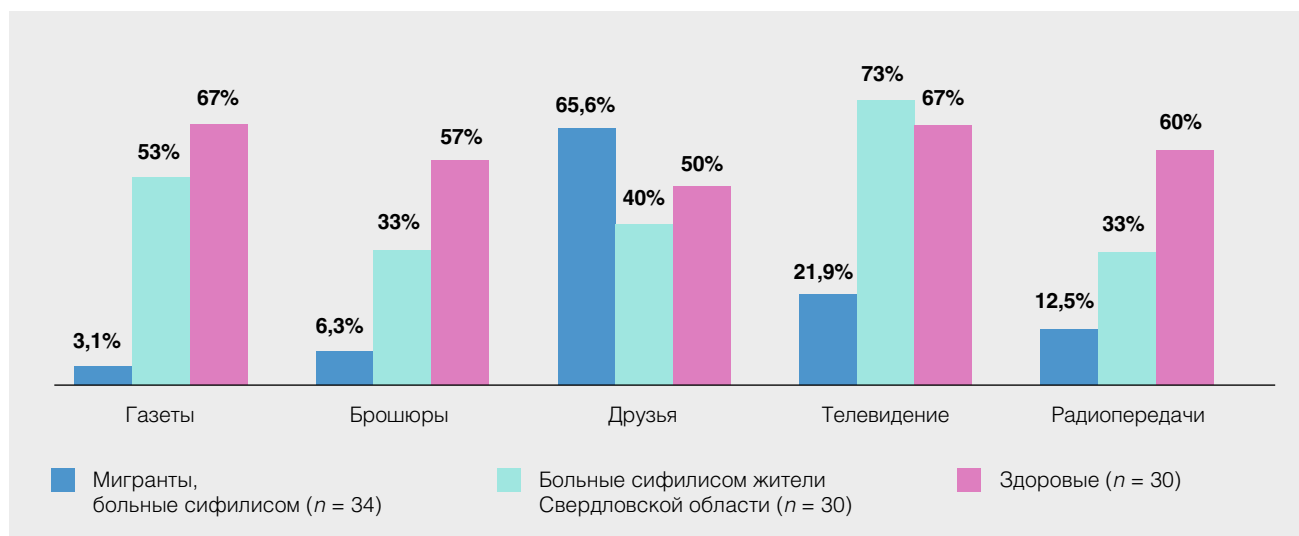


Рис. 5. Наиболее информативные источники получения информации об ИППП (по данным интервью больных сифилисом мигрантов)

Выводы

1. Интенсивные показатели заболеваемости сифилисом (на 100 000 обследуемых) только среди легальных мигрантов в 5—30 раз превышают заболеваемость коренного населения и колеблются от 243 до 1877 на 100 000 обследуемых. Среди больных преобладают мужчины 30 лет и старше (60,8%), лица, занятые в сфере строительства (34,4%), и неработающие (27,5%).

2. В клинической структуре сифилиса у мигрантов преобладают скрытые формы заболевания (80,0%), причем ранний скрытый сифилис состав-

ляет 52,9%, поздний скрытый сифилис — 27,1%; наблюдается высокий процент заразных форм (62,7%). Выявлен высокий удельный вес мигрантов, больных сифилисом, выбывших из-под наблюдения дерматовенеролога (37,5%) сразу после установления диагноза.

3. Факторами риска, влияющими на высокий уровень заболеваемости сифилисом среди трудовых мигрантов, являются: повышенный уровень рискованного сексуального поведения (частая смена половых партнеров, обращение к секс-услугам), низкий уровень информированности об ИППП, в том числе

за счет языковых барьеров, ограничение доступа к профилактическим программам и медицинским услугам на бесплатной основе.

Для эффективного решения вопроса об ограничении распространения ИППП, в том числе сифилиса, среди иностранных граждан необходимо совершенствование организационных противоэпидемических мероприятий, адекватных социальным особенностям данной эпидемиологической группы, включающее мониторинг заболеваемости ИППП, усиление межведомственного взаимодействия дерматовенерологов и специалистов органов Роспотребнадзора (отделов по санитарной охране территорий), Центра СПИД, миграционной службы.

Литература

1. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения РФ, по данным официальной государственной статистики / А.А. Кубанова // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008; 5: 8—18.
2. Кунгуров Н.В. Эпидемиологические и социальные аспекты заболеваемости сифилисом, приоритетные задачи по предотвращению дальнейшего распространения инфекции / Н.В. Кунгуров, М.А. Уфимцева, И.Г. Шакуров и соавт. // Екатеринбург: издательство Уральского университета, 2008: с. 194.
3. Távora-Tavira L. Sexually transmitted infections in an African migrant population in Portugal: a base-line study / L. Távora-Tavira, R. Teodósio, J. Seixas, E. Prieto, R. Castro, F. Exposto, J. Atouguia // *J. Infect. Dev. Ctries.* 2007 Dec. 1. Vol. 1, № 3. P. 326—8.
4. Strathdee S.A. Differential effects of migration and deportation on HIV infection among male and female injection drug users in Tijuana, Mexico / S. A. Strathdee, R. Lozada, V.D. Ojeda, R.A. Pollini, K.C. Brouwer, A. Vera, W. Cornelius, L. Nguyen, C. Magis-Rodriguez, T.L. Patterson // *Proyecto El Cuete. PLoS One.* 2008 Jul. 30. Vol. 3, № 7. P. 2690.
5. Zuma K. Risk factors for HIV infection among women in Carletonville, South Africa: migration, demography and sexually transmitted diseases / K. Zuma, E. Gouws, B. Williams, M. Lurie // *Int. J. STD AIDS.* 2003 Dec. Vol. 14, № 12. P. 814—7.
6. MacPherson D.W. Syphilis in immigrants and the Canadian immigration medical examination / D.W. MacPherson, B.D., J. Gushulak // *Immigr Minor Health.* 2008 Feb. Vol. 10, № 1. P. 1—6.
7. Онищенко Г.Г. Санитарно-эпидемиологическая обстановка в РФ. Основные проблемы и приоритетные направления профилактической деятельности на современном этапе / Онищенко Г.Г. // *Вестн. Росс. АМН.* 2009. № 7. С. 30—36.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ ЛИЦ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ПРОФЕССИЙ НА ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, И ЗАРАЗНЫЕ КОЖНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

И.К. МИНУЛЛИН, Е.В. БИЛЬДЮК, Г.Г. ВАФИНА, И.В. ГАРИФУЛЛИНА

Normative and legal aspects of preventive medical examinations for people of certain professions for sexually transmitted infections and infectious skin diseases. Organization of preventive medical examinations in the Republic of Tatarstan

I.K. MINULLIN, YE.V. BILDYUK, G.G. VAFINA, I.V. GARIFULLINA

Об авторах:

И.К. Минуллин — главный врач ГМУ РККВД РТ, г. Казань

Е.В. Бильдюк — заместитель главного врача ГМУ РККВД РТ, г. Казань

Г.Г. Вафина — заместитель главного врача ГМУ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» по поликлинической работе. г. Казань

И.В. Гарифуллина — заведующая отделением профилактических медицинских осмотров ГМУ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Казань

Проведен анализ существующей нормативно-правовой базы, определяющей организацию профилактических медицинских осмотров лиц определенных профессий на инфекции, передаваемые половым путем, и заразные кожные заболевания. Представлен опыт работы по проведению профилактических медицинских осмотров в Республике Татарстан.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, заразные кожные заболевания, профилактические медицинские осмотры, нормативно-правовая база.

The authors analyze the current regulatory and legal framework defining organization of preventive medical examinations for people of certain professions for sexually transmitted infections and infectious skin diseases. They also describe the experience of organization of preventive medical examinations in the Republic of Tatarstan.

Key words: sexually transmitted diseases, infectious skin diseases, preventive medical examinations, regulatory and legal framework.

Несмотря на то что история проведения медицинских осмотров на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), и заразные кожные заболевания (ЗКЗ) насчитывает более 50 лет, в настоящее время ситуация в этой области с точки зрения законодательства продолжает оставаться неопределенной.

Постановлением от 1.12.2004 № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» Правительство Российской

Федерации определило перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих. В указанный перечень, наряду с чумой, холерой, сибирской язвой и др. инфекциями, вошли и инфекции, передаваемые преимущественно половым путем.

На сегодняшний день уровень заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в целом по России продолжает оставаться высоким. В связи с этим система профилактических медицинских осмотров является наиболее активным и эффективным профилактическим мероприятием, дающим возможность охватить максимальное количество трудоспособного населения. Благодаря

медосмотрам выявляется ряд заболеваний, о наличии которых пациенты не подозревают и не обращаются самостоятельно за медицинской помощью в специализированные учреждения.

Профилактические медицинские осмотры, как одно из направлений по сохранению и охране жизни и здоровья работников в процессе трудовой деятельности, регламентируются трудовым законодательством.

Статья 213 Трудового кодекса Российской Федерации [1] предусматривает медицинские осмотры некоторых категорий работников, а именно:

- работники, занятые на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда (в том числе на подземных работах), а также на работах, связанных с движением транспорта, проходят обязательные предварительные при поступлении на работу и периодические (для лиц в возрасте до 21 года — ежегодные) медицинские осмотры (обследования) для определения пригодности этих работников для выполнения поручаемой работы и предупреждения профессиональных заболеваний.
- работники организаций пищевой промышленности, общественного питания и торговли, водопроводных сооружений, лечебно-профилактических и детских учреждений, а также некоторых других работодателей проходят указанные медицинские осмотры (обследования) в целях охраны здоровья населения, предупреждения возникновения и распространения заболеваний.

Таким образом, в указанной статье обозначены две группы медицинских осмотров, объединенных одним названием, но являющихся по своим целям, задачам, контингенту абсолютно разными видами медицинской деятельности.

Основная цель медицинских осмотров, указанных в части 1 статьи 213 ТК РФ, — определение профессиональной пригодности работника для осуществления деятельности, связанной с тяжелыми, вредными, опасными условиями труда, а также для предупреждения профессиональных заболеваний.

Порядок проведения, перечень обязательных лабораторных исследований и набор специалистов при проведении медицинского осмотра на профессиональную пригодность, а также кратность его прохождения определяется приказом Минздрава РФ от 14.03.1996 г. № 90 «О порядке проведения предварительных и периодических осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии» и приказом МЗиСР России от 16.08.2004 г. № 83 «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследо-

вания), и порядка проведения этих осмотров (обследований)».

Цель медицинских осмотров, указанных в части 2 статьи 213 ТК РФ [1], — это обеспечение санитарно-эпидемиологической безопасности населения, а также предупреждение возникновения и распространения инфекционных заболеваний, т.е. медосмотры на инфекции, передаваемые половым путем, и заразные кожные заболевания. Таким образом, медицинские осмотры 2-й группы проходят лица, занятые преимущественно в сфере обслуживания и находясь в контакте с большим количеством людей, в т.ч. и детского возраста, а значит, могут быть источником массового заражения и распространения инфекций.

Действующий в период с 1993 года по 2003 год приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.12.1993 г. № 286 «О совершенствовании контроля за заболеваниями, передаваемыми половым путем» [2] регламентировал проведение медицинских осмотров на ИППП и заразные кожные заболевания на базе кожно-венерологических учреждений, а это в свою очередь позволяло обеспечить преемственность между кабинетами медосмотров и лечебными подразделениями специализированной службы. В указанном приказе определялась и кратность медосмотра (1—4 раза в год) в зависимости от категории работников. Указанная кратность обусловлена прежде всего сроком инкубационного периода инфекций, передаваемых половым путем, высокой вероятностью заражения. Несмотря на свою профессиональную адекватность и полноценность, в процессе общей регламентации приказом Министерства здравоохранения РФ указанный приказ был признан утратившим силу. Однако аналогичного приказа на уровне Минздрава России издано не было.

Отсутствие единого нормативного документа, определяющего порядок проведения профилактических медицинских осмотров на ИППП и ЗКЗ, привело к тому, что приказом МЗиСР РФ от 16.05.2005 г. № 338 «О внесении изменений в приложение № 2 к приказу МЗиСР России от 16.08.2004 г. № 83» наряду с профессиональными вредностями включены виды работ, при которых проводится медицинское освидетельствование определенных контингентов на ИППП, паразитарные и заразные кожные заболевания. Однако в этом приказе не отражены положения, касающиеся перечня и кратности исследований на ИППП и заразные кожные заболевания. Это привело к тому, что в большинстве регионов в регламенте медицинского освидетельствования на ИППП и ЗКЗ создан правовой вакуум.

В сложившейся ситуации субъекты Российской Федерации на региональном уровне [3] вырабатывают нормативные документы по вопросам медицинских осмотров на инфекции, передающиеся по-

ловым путем, и, таким образом, создают свою систему профилактических медицинских осмотров.

Статистика выявления ИППП при профилактических медицинских осмотрах на территории Республики Татарстан за период 2005—2007 гг. составила в среднем 16 % от всех зарегистрированных ИППП по Татарстану [4].

В настоящее время в г. Казани [5] и в целом по Республике Татарстан разработана и более 10 лет эффективно действует модель организации медосмотров, которая позволяет осуществлять оперативное взаимодействие кабинетов профилактических медицинских осмотров и поликлинических отделений кожно-венерологических диспансеров с целью своевременного осмотра контактных лиц и проведения противоэпидемической работы в очагах в течение 24-х часов, что является важнейшей профилактической мерой.

Накопленный с 1995 года опыт проведения профилактических медицинских осмотров показал себя как один из наиболее эффективных методов профилактики ИППП и заразных кожных заболеваний и был одобрен на федеральном уровне.

Как результат совместных усилий Роспотребнадзора и дерматовенерологической службы на территории Республики Татарстан было разработано и утверждено Постановление Кабинета Министров Республики Татарстан № 89 от 15.02.2008 г. (в ред. Постановления КМ № 126 от 28.02.2008 г.) «О проведении предварительных при поступлении на работу и периодических медицинских осмотров (обследований) определенных категорий работников на инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, и заразные кожные болезни». Указанное Постановление регламентирует Порядок проведения медицинских осмотров на базе кожно-венерологических учреждений.

Заключение

Проведение предварительных при поступлении на работу и периодических медицинских осмотров определенных категорий работников на инфекции, передаваемые преимущественно половым путем, и заразные кожные болезни является наиболее эффективным методом предупреждения ИППП и КЗБ.

В связи с этим целесообразно выделить медицинские осмотры определенных категорий работников

на ИППП и КЗБ в отдельный вид деятельности при процедуре лицензирования, для чего необходимо внести изменения или дополнения в нормативные документы по лицензированию медицинской деятельности.

В регионах Российской Федерации, с учетом санитарно-эпидемиологической ситуации необходимо принятие нормативных документов на уровне руководителя администрации, регламентирующих порядок проведения данных медицинских осмотров.

Учитывая социальную значимость вышеперечисленных заболеваний, необходимость государственного контроля, целесообразно регламентировать проведение данного вида медицинских осмотров на базе специализированных кожно-венерологических учреждений с закреплением указанного положения в Регламенте оказания дерматовенерологической помощи.

Решение вышеперечисленных задач позволит установить требуемый регламент проведения предварительных при поступлении на работу и периодических медицинских осмотров (обследований) определенных категорий работников организаций, предприятий, учреждений всех форм собственности на инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, и заразные кожные болезни в рамках действующего законодательства и устранить ложную интерпретацию законных и подзаконных актов.

Литература

1. Трудовой кодекс Российской Федерации, статья 213. С. 132—133.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.12.1993 г. № 286 «О совершенствовании контроля за заболеваниями, передаваемыми половым путем».
3. Постановление Кабинета Министров Республики Татарстан № 89 от 15.02.2008 г. (в ред. Постановления КМ № 126 от 28.02.2008 г.) «О проведении предварительных при поступлении на работу и периодических медицинских осмотров (обследований) определенных категорий работников на инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, и заразные кожные болезни».
4. Мишуллин И.К., Бильдюк Е.В., Вафина Г.Г., Шарлыкова Т.С. Сборник тезисов X Всероссийского съезда дерматовенерологов, 2008 г. С. 10.
5. Мишуллин И.К. Опыт организации проведения профилактических медицинских осмотров декретированных групп населения в г. Казани. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2000, № 2. С. 60—61.

ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ С ПОМОЩЬЮ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА

Е.В. БРАТЦЕВА, С.А. МОШКОВСКИЙ, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, А.А. КУБАНОВА, А.А. КУБАНОВ

Search for potential biomarkers of inveterate dermatoses by means of proteomic analysis

YE. V. BRATSEVA, S. A. MOSHKOVSKY, L. F. ZNAMENSKAYA, A. A. KUBANOVA, A. A. KUBANOV

Об авторах:

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

С.А. Мошковский — зав. отделом протеомных исследований Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН, г. Москва

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

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

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

В обзоре освещены основные достижения протеомных исследований с применением методов масс-спектрометрии и двумерного электрофореза в области дерматологии. Рассматриваются работы по изучению наиболее распространенных хронических дерматозов, таких как псориаз, атопический дерматит, вульгарные угри и грибовидный микоз. На сегодняшний день протеомный анализ в дерматологии является перспективным направлением, так как позволяет расширить знания о молекулярных механизмах патогенеза хронических заболеваний кожи. Кроме того, протеомные технологии направлены на поиск потенциальных биомаркеров заболеваний и мишеней для воздействия лекарственных средств.

Ключевые слова: псориаз, атопический дерматит, акне, грибовидный микоз, протеомный анализ, масс-спектрометрия, 2D-электрофорез.

The review covers the key achievements of proteome studies using mass spectrometry and two-dimensional electrophoresis methods in the field of dermatology. Works studying the most prevalent chronic dermatoses such as psoriasis, atopic dermatitis, acne vulgaris and mycosis fungoidea are examined. Proteome analysis in dermatology is a promising technique today because it makes it possible to study molecular pathogenic mechanisms of skin chronic diseases in a greater detail. In addition, proteome technologies are aimed at searching for potential disease biomarkers and targets for drugs.

Key words: psoriasis, atopic dermatitis, acne, mycosis fungoidea, proteome analysis, mass spectrometry, 2D electrophoresis.

Кожа является самым большим по площади органом человеческого организма, выполняющим множество важных функций. Так, она формирует естественный барьер для внешних стрессорных факторов (например, УФ-излучение, микроорганизмы), является органом иммуногенеза, участвует в терморегуляции и обмене. Такое разнообразие функций обуславливает сложность биохимических процессов, происходящих в коже. Любое воздействие на кожу вызывает системные изменения экспрессии многих генов как на уровне РНК, так и на белковом уровне. Высокопроизводительный анализ изменения экспрессии генов при различных биологических состояниях включает в себя такие постгеномные технологии, как транскриптомика и протеомика. Под транскриптомикой понимают одновременный анализ уровня большинства РНК-транскриптов, зачастую в масштабе целого генома. Протеомика же

объединяет высокопроизводительный качественный и количественный анализ белков в биоматериале [37].

В то время как геномика (и генетика) изучают нечто более или менее постоянное, задачи протеомики сложны из-за ситуационного характера совокупности белков (протеома). Действительно, каждый считываемый с мРНК белковый продукт может подвергаться посттрансляционным изменениям (фосфорилированию, гликозилированию, метилированию и др.), существовать в альтернативных вариантах за счет альтернативного сплайсинга и расщепления протеазами, а также взаимодействовать с другими белками (функциональная протеомика). Что касается кожи человека, то ее протеомный профиль и белок-белковые взаимодействия в ней настолько разнообразны, что некоторые авторы предлагают ввести термин «скиномика» (skinomics) для области протеомики, изучающей биомолекулы кожи и их взаимодействия [4].

Протеомика кожи человека находится, по существу, в начальной стадии своего развития. В част-

ности, методами протеомики исследован белковый профиль кожи при различных стрессовых воздействиях (бактериальной или вирусной инвазии, воздействии УФ-излучения, химических раздражителей и т. д.) [12, 13]. Протеомные методы широко используются для поиска биомаркеров злокачественных новообразований. Существующие в данной области разработки применяли для исследования хронических дерматозов и аутоиммунных заболеваний кожи с целью осуществления подходов к ранней диагностике, разработке прогностических моделей, а также для поиска новых мишеней лекарственных препаратов и контроля их терапевтической эффективности (табл. 1, 2).

Методы протеомики

Общая техническая схема протеомного анализа состоит из двух последовательных этапов: разделения белков протеома и их идентификации в основном посредством различных методов масс-спектрометрии. После экстракции белков из биоматериала происходит их разделение различными методами. Распространенным методом исследова-

ния протеома кожи является двумерный электрофорез в полиакриламидном геле (2-dimensional gel electrophoresis; 2DE). Двумерный электрофорез является методом разделения смеси белков на основании их заряда и массы. Так, в первом направлении белки перемещаются в геле в зависимости от значения своих изоэлектрических точек. На втором этапе электрофоретическое разделение происходит по молекулярной массе белков за счет их солиubilизации додецилсульфатом натрия. Этот метод позволяет провести разделение тысяч белков, которые на конечном этапе имеют вид окрашенных пятен на геле [14]. Другим распространенным вариантом разделения является жидкостная хроматография (liquid chromatography; LC), в частности высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC). В связи с тем что HPLC плохо совместима с высокомолекулярными соединениями, белки протеома перед нанесением на хроматографическую колонку обычно расщепляют на пептиды протеазой, в частности трипсином.

Идентификацию белков проводят при помощи масс-спектрометрии (MS). Цитируя нобелевского

Таблица 1

Методы и биоматериал, применяющиеся в исследовании протеома при хронических дерматозах

Заболевание	Биоматериал	Метод исследования	Источник литературы
Псориаз	Сыворотка крови	Нано-LC-MS/MS + ИФА	[28]
		SELDI-TOF	[9]
	Кератиноциты	2-DE	[6, 7, 20]
	Биоптаты кожи	2-DE + MALDI-TOF MS	[5]
Атопический дерматит	Первичная культура фибробластов кожи из очагов атопического дерматита	2-DE + MALDI-TOF MS/LC-MS + ПЦП в реальном времени	[24–26]
	Эозинофилы периферической крови	2-DE + MALDI-TOF MS	[34]
	Мононуклеарные клетки периферической крови	2-DE + MALDI-TOF MS, ПЦП в реальном времени, иммуноблоттинг	[17]
Акне	Система тканевой камеры на животной модели, культура <i>P. asnes</i> , клетки сальных желез человека	Изотопные метки белков (isotope-coded protein label) + нано-LC-MS	[21]
Грибовидный микоз	Сыворотка крови	SELDI-TOF MS	[9]

Таблица 2

Цели исследования протеома при хронических дерматозах

Цель исследования	Псориаз	Атопический дерматит	Грибовидный микоз	Акне
Обнаружение биомаркеров	L. Carlen и соавт. [5]		E. Cowen и соавт. [9]	
Исследование патогенеза заболевания	J. Celis и соавт. [6,7], и P. Madsen и соавт. [20], T. Plavina и соавт. [28]	Y. Park и соавт. [23–25], S. Yoon и соавт. [34], W. Kim и соавт. [17]		T. Nakatsuji и соавт. [21]

лауреата Джона Фенна, можно сказать, что «масс-спектрометрия — это искусство измерения атомов для определения их молекулярной массы».

Данные масс-спектра пептидов белка возможно биоинформационными методами сравнить с теоретической информацией о последовательностях белков, предсказанных из генома. Физические и биоинформационные основы идентификации белков посредством масс-спектрометрии не являются предметом настоящего обзора и подробно описаны в других источниках [1, 2]. Кратко сообщим, что в сочетании с 2DE часто используют метод MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization time-of-flight — времяпролетная матрично-активированная лазерная десорбция / ионизация) масс-спектрометрии [19]. Для анализа пептидной смеси часто используют также сопряжение жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS). Многие масс-спектрометры предоставляют функцию физической фрагментации введенных в них соединений и регистрируют также массу их фрагментов (так называемая тандемная масс-спектрометрия — tandem mass spectrometry; MS/MS).

Отдельным вариантом исследования протеома является SELDI-TOF (Surface-Enhanced Laser Desorption Ionization time-of-flight — времяпролетная поверхностно-активированная лазерная десорбция / ионизация) масс-спектрометрия, которая представляет собой модификацию MALDI-TOF MS. Особенности данного метода состоят в упрощенной стадии разделения белков. Хроматографическая фаза для этого по методу SELDI находится непосредственно на мишени (чипе) MALDI-TOF-масс-спектрометра. Часть белков биоматериала (сыворотка, плазма крови, другие биологические жидкости, тканевые и клеточные экстракты) связывается с хроматографическим носителем, в то время как остальные удаляются путем промывки. Затем чип помещается в масс-спектрометр, и очищенные и обессоленные белки биоматериала регистрируются, как правило, без идентификации [15], что является недостатком метода. Преимуществом SELDI-TOF масс-спектрометра является ее высокая производительность, т. е. способность обработки сотен образцов и более за короткое время (см. рисунок).

Акне

Акне (обыкновенные угри, *Acne vulgaris*) — хроническое воспалительное заболевание сальных желез и волосяных фолликулов. Акне является самым распространенным заболеванием кожи, оно поражает до 75% молодых людей, не достигших 20-летнего возраста. Однако угревая сыпь наблюдается и после 40 лет у 26% женщин и 12% мужчин [8]. Высыпания локализуются преимущественно на коже лица, груди и спины, т. е. на участках тела с повышенной секрецией кожного сала. Для акне характерен полиморфизм высыпаний, которые представлены закры-

тыми и открытыми комедонами, папулами, пустулами. В тяжелых случаях наблюдаются индуративные и узлово-кистозные элементы, которые могут привести к образованию выраженных рубцовых изменений [27]. В патогенезе угрей основную роль играет гиперпродукция кожного сала в сочетании с нарушением пролиферации эпителия выводного протока сальных желез, приводящая к закупорке фолликула. Обтурация выводного протока сальной железы приводит к формированию первичного элемента акне — комедона, в котором создаются анаэробные условия для роста *Propionibacterium acnes*. Бактерии вырабатывают множество ферментов и медиаторов воспаления, стимулирующих миграцию в очаг иммунных клеток хозяина (полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоцитов), что приводит к формированию воспалительных элементов на коже [30, 32].

Иммунопатогенез вульгарных угрей до конца не исследован. Так, степень колонизации фолликулов *P. acnes* не всегда совпадает с тяжестью клинических проявлений. Дело в том, что создание экспериментальной модели *acne vulgaris* затруднено, что объясняется недостаточной для колонизации *P. acnes* продукцией триглицеридов в волосяных фолликулах животных. Интересное исследование было проведено Т. Nakatsuji и соавт. [21], которые использовали достижения биоинженерии для создания модели микроокружения сальной железы при акне *in vivo*. Система тканевой камеры (tissue chamber) создается при подшивании тефлонового цилиндра с микроотверстиями подкожно в переднюю брюшную стенку мыши. Через несколько дней камера полностью покрывается соединительной тканью, после чего в нее вводятся клетки сальных желез человека, встроенные в дерму (dermis-based cell-trapped system), а также культура *P. acnes* для индукции иммунного ответа хозяина. Клетки инфильтрата, полученного из тканевой жидкости данной камеры, представлены нейтрофилами и макрофагами.

Для протеомного анализа тканевой жидкости из камеры авторы использовали изотопные метки белков (isotope-coded protein label) в сочетании с хромато-масс-спектрометрией (нано-LC-MS). С помощью этих методов в тканевой жидкости было идентифицировано 11 белков, продуцируемых клетками мыши и человека, и 2 белка бактериального происхождения. Авторы подчеркивают, что на настоящий момент невозможно четко разграничить белки мышинового и человеческого происхождения. Однако было показано, что при колонизации *P. acnes* происходит изменение продукции четырех белков: фибриногена, α -полипептида, β -цепи фибриногена, белка S100A9 и ингибитора сериновой протеиназы АЗК. Например, количество белка S100A9 значительно возросло после инъекции *P. acnes*. Авторы считают, что этот белок имеет про-

исхождение из клеток хозяина, так как он обычно входит в состав гетеродимера S100A8/A9, антимикробного агента нейтрофилов, ответственного также за рекрутирование лейкоцитов к месту воспаления. Продукция ингибитора сериновой протеиназы АЗК, наоборот, снизилась после инъекции *P. acnes*.

Ранее сообщалось, что в области высыпаний под влиянием *P. acnes* увеличивается продукция провоспалительных цитокинов [16, 36]. Однако в данной работе не было зафиксировано присутствия цитокинов в тканевой жидкости. Авторы объясняют это недостаточной чувствительностью хромато-масс-спектрометрии (нано-LC-MS), так как при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) в ответ на инъекцию *P. acnes* было зафиксировано увеличение уровня одного из цитокинов — макрофагально-воспалительного белка 2 (MIP-2) [21].

Атопический дерматит

Атопический дерматит является одним из самых распространенных хронических воспалительных дерматозов. Заболеваемость среди населения развитых стран составляет около 20%. Локализация и морфологические особенности высыпаний зависят от возраста пациентов. Так, в детском возрасте преобладают экссудативные проявления с гиперемией, отечностью, образованием корок, высыпания локализуются на лице и конечностях. С возрастом лихеноидный компонент начинает преобладать над экссудативным, характерно появление папул, инфильтрации на лице, шее, верхних конечностях. На основании наличия или отсутствия аллергии у пациента принято разделение атопического дерматита на «внутренний» (intrinsic) и «внешний» (extrinsic) типы. У 15—45% пациентов, страдающих атопическим дерматитом, в крови определяется повышенный уровень общего и аллергенспецифических IgE, а также положительные кожные аллергические пробы. Этот тип атопического дерматита определяют как «внутренний» (intrinsic). Напротив, атопический дерматит, при котором отсутствует сенсibilизация к пищевым или аэроаллергенам, определяют как «внешний» тип [23].

В исследовании Y. Park и соавт. была сделана попытка обнаружить различия между двумя типами атопического дерматита на уровне протеома. Субстратом для исследования являлась первичная культура фибробластов, полученных из очагов поражения у больных «внешним» и «внутренним» типами атопического дерматита. В качестве контроля использовали культуру фибробластов, полученную при биопсии кожи здоровых доноров. Методом двумерного электрофореза в культуре фибробластов из очагов атопического дерматита был выделен 31 белок, экспрессия 18 из которых была увеличена по сравнению с контролем, экспрессия 8 белков была снижена и в 5 белках были обнаружены посттрансляционные модификации. Идентификация белков

проводилась методом MALDI-TOF. Кроме того, методом полуквантитативно-полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени определяли количество мРНК четырех из идентифицированных белков с повышенной экспрессией (белка 4, связывающего FK-506, опгтейрина, аннексина А5, PGM 3) и четырех белков с посттрансляционными модификациями. Авторы отводят важную роль в патогенезе атопического дерматита дефекту в процессе посттрансляционной модификации белков, таких как виментин, промежуточная АТФаза (transitional-ER ATPase), архаин и NCC27, а также увеличению экспрессии белков PGM3, OPTIN и промежуточной АТФазы по сравнению с нормальной кожей. Кроме того, большое значение имеет фактор некроза опухоли α , экспрессия которого увеличена в макрофагах больных «внешним» типом атопического дерматита [24].

В другой работе эта же группа исследователей в первичной культуре фибробластов из очагов атопического дерматита методом 2D-электрофореза с последующей MALDI-TOF масс-спектрометрией выявили ряд белков, ассоциированных с атопическим дерматитом. Так, при атопическом дерматите было обнаружено увеличение экспрессии убиквитин-специфичной протеиназы 14, тогда как экспрессия цитовиллина-1, изоформы С глутаминазы, изоформы 5 кальдесмона 1, нуклеофосмина-1, chloride intracellular channel 4 и эстеразы D была снижена. Изменение экспрессии последних четырех белков было обнаружено на уровне как транскрипции, так и трансляции (что подтверждено методом ПЦР в реальном времени), поэтому они могут играть важную роль в патогенезе атопического дерматита. Данные белки в коже участвуют в адгезии клеток (цитовиллин), входят в состав цитоскелета (chloride intracellular channel 4) и внеклеточного матрикса, они участвуют в регуляции апоптоза кератиноцитов и Т-лимфоцитов, поэтому могут играть роль в цитокиноопосредованном воспалении [25]. Кроме того, последние исследования показывают, что важную роль в патогенезе атопического дерматита могут играть ферменты [26]. В первую очередь это ацетальдегиддегидрогеназа 1 (ALDH1), экспрессия которой при атопическом дерматите «внешнего» и «внутреннего» типов снижена на уровне как мРНК, так и белковых продуктов.

Как известно, атопический дерматит, в частности «внешний» его тип, часто сопровождается эозинофилией, в основе которой лежит увеличение продолжительности жизни эозинофилов или уменьшение апоптоза этих клеток [10]. Для выявления белков, вовлеченных в анти-апоптотический процесс, S. Yoop и соавт. исследовали протеомный профиль эозинофилов больных атопическим дерматитом с эозинофилией и здоровых доноров [34]. При исследовании методом 2D-электрофореза образцов от больных атопическим дерматитом ав-

торы обнаружили больше белковых пятен (1310 ± 58), чем в образцах от здоровых доноров (1121 ± 40). Методом MALDI-TOF масс-спектрометрии было идентифицировано 70 белков, 51 из которых имели различия в уровне экспрессии между исследуемыми группами. При эозинофилии было выявлено увеличение экспрессии 46 белков, 19 из которых задействованы в передаче сигнала (signalling), 8 в регуляции метаболизма, 4 в запуске апоптоза и 3 участвуют в воспалении. Наиболее выраженное увеличение экспрессии наблюдалось для циклина A2, voltage-dependent anion channel protein 2 и белка 8, связывающего FK506 (38 кД). Действительно, циклин A2 и белок, связывающий FK506, могут быть вовлечены в анти-апоптотический механизм в эозинофилах, так как эти белки ассоциированы с клеточным циклом и принимают участие в клеточной пролиферации [33]. Экспрессия 5 белков у больных atopическим дерматитом была снижена по сравнению с контрольной группой. Среди этих белков один полностью отсутствовал в эозинофилах больных atopическим дерматитом. С помощью иммунопреципитации и иммуноблоттинга исследователи определили, что этот белок является тирозинфосфорилированной формой Grb7 adaptor protein. Авторы предполагают, что уменьшение экспрессии фосфорилированной формы этого белка, а также регулирующего его белка focal adhesion kinase (FAK) в группе больных atopическим дерматитом может быть связано с антиапоптотическим процессом при эозинофилии, например путем ингибирования Ras-сигнального пути [34].

W. Kim и соавт. провели протеомный анализ мононуклеарных клеток из периферической крови пациентов, страдающих atopическим дерматитом, и здоровых доноров. В исследовании применяли метод 2D-электрофореза с последующей MALDI-TOF масс-спектрометрией, затем результаты эксперимента были подтверждены с использованием методов real-time ПЦР и иммуноблоттинга. Значительные различия между этими группами отмечались в экспрессии 14 белков. У больных atopическим дерматитом отмечалось увеличение экспрессии белка PITPNB, а также двукратное снижение экспрессии белка α -SNAB, который участвует в трансмембранном транспорте. Последние исследования показали, что этот белок может использоваться в качестве терапевтической мишени при сахарном диабете, раке и некоторых неврологических заболеваниях [3]. Экспрессия белков цитоскелета винкулина и FLNA также снижена в мононуклеарах периферической крови больных atopическим дерматитом. Увеличена экспрессия белка PITPNB [17].

Псориаз

Псориаз является одним из самых распространенных хронических дерматозов, им страдает около

2% населения развитых стран [30]. Заболевание характеризуется появлением на коже розово-красных папул, склонных к слиянию в бляшки, которые могут занимать обширные участки тела, вплоть до эритродермии. В развитии заболевания лежат активация в коже Т-лимфоцитов (преимущественно Т1-хелперов), а также гиперпролиферация кератиноцитов [18, 22].

С целью идентификации белков, вовлеченных в патогенез псориаза, проводились исследования белковых паттернов кератиноцитов методом 2D-электрофореза. Например, J. Celis и соавт. проводили сравнение белкового профиля кератиноцитов из псориазных очагов и кератиноцитов из кожи здоровых доноров. Авторы выявили 6 белков, продукция которых при псориазе была повышена в 5 раз и более по сравнению с кожей здоровых доноров и свободной от высыпаний кожей больных псориазом. Кажущиеся молекулярные массы этих белков составляли 40,3, 12,4, 11,9, 11,6, 11,6 и 10,1 кДа. Однако в этой ранней работе идентификацию белков не проводили [6, 7]. В исследовании P. Madsen и соавт. также методом 2D-электрофореза осуществляли сравнение кератиноцитов из очагов псориаза и из кожи здоровых доноров [20]. В результате были выявлены низкомолекулярные белки, экспрессия которых значительно увеличена при псориазе: псориазин, калгранулин В (также известный как MRP 14), калпроктин (L1), калгранулин А (MRP 8) и цистатин А. Кроме того, авторами был идентифицирован новый ассоциированный с псориазом белок, связывающий жирные кислоты (psoriasis-associated fatty acid-binding protein, PA-FABP).

T. Plavina и соавт. методом жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии выявили значительное увеличение концентрации белков цитоскелета и их фрагментов в крови больных псориазом. Эти белки играют роль в межклеточной адгезии, взаимодействии клетки с внеклеточным матриксом, ее пролиферации и миграции, формировании межклеточных синапсов, т. е. в механизмах, которые и являются ключевыми в патогенезе псориаза. Это такие белки, как талин, винкулин, паксиллин, филламин и стимулируемый вазодилатацией фосфопротеин (VASP). Концентрация кальгранулинов А и В, которые являются Ca^{2+} -связывающими белками, также увеличена в крови больных псориазом. Авторы предполагают, что гиперпродукция кальгранулинов ведет к нарушению гомеостаза Ca^{2+} в эпидермисе и повреждению внутри- и внеклеточных структур цитоскелета, запускает их протеолиз, что вызывает увеличение концентрации белков цитоскелета в сыворотке крови. По другой гипотезе, увеличение концентрации циркулирующих белков цитоскелета и их фрагментов приводит к аутоиммунному ответу на них. Кроме того, авторы обнаружили, что у больных псориазом снижен протеолиз фибриногена, что

выражалось в уменьшении числа и концентрации его фрагментов в сыворотке крови. Возможно, что нарушения протеолиза фибриногена у лиц, страдающих псориазом, имеют связь с повышенным риском развития у них сердечно-сосудистых заболеваний [28].

Излюбленными местами локализации высыпаний при вульгарном псориазе является кожа локтей, коленей, волосистой части головы, а также места, подвергающиеся трению и травматизации. Существуют другие клинические проявления псориаза, например, каплевидный псориаз, характеризующийся высыпаниями в виде красных пятен с шелушением на поверхности на коже туловища и конечностей. Этот тип чаще встречается у молодых людей после воздействия провоцирующего фактора (например, стрептококковой инфекции) и может со временем трансформироваться в вульгарный псориаз, что служит доказательством родственности этих заболеваний. Однако некоторые авторы считают эти состояния самостоятельными заболеваниями с различным иммунопатогенезом [11]. С целью идентификации белков, вовлеченных в патогенез этих двух типов псориаза, L. Carlen и соавт. проводили сравнение протеомных профилей кожи из очагов вульгарного и каплевидного псориаза [5]. В качестве контроля использовали кожу больных хронической экземой и здоровых доноров. В исследовании применяли метод 2D-электрофореза, затем выбранные белки были идентифицированы методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Авторы идентифицировали 21 белок, экспрессия которых имела значительные различия в псориатической коже (независимо от типа) и здоровой коже. Экспрессия цитокератинов 10 и 17, а также белка SCCA-2 была выше при обоих типах псориаза по сравнению с нормальной кожей. Эти результаты подтверждают данные предыдущих работ, где было показано, что белок SCCA-2 принадлежит к семейству ингибиторов сериновых протеиназ, и его концентрация в сыворотке крови больных псориазом, а также экспрессия в пораженной коже коррелируют с тяжестью заболевания [31]. Экспрессия белка RhoGDI при псориазе, независимо от формы заболевания, была также увеличена по сравнению со здоровой кожей. Этот белок принадлежит к Rho-семейству, вовлеченному в трансформацию и адгезию клеток путем регуляции актинового цитоскелета. При бляшечном псориазе в сравнении со здоровой кожей отмечалось увеличение экспрессии цитокератинов 14 и 17, HSP27 и 14-3-3 σ , а снижение экспрессии показано для цитокератинов 10 и 15, а также кальциейрина. Авторы обнаружили значимые различия между каплевидным и вульгарным псориазом при использовании кластерного анализа значений белковой экспрессии. На этом основании они предполагают, что эти два типа псориаза являются различными

по своей природе состояниями. Интересно, что при кластерном анализе каплевидный псориаз оказывается ближе к хронической экземе, чем к вульгарному псориазу, что, возможно, свидетельствует о влиянии длительности воспалительного процесса на кластеризацию.

В пилотном исследовании E. Cowen и соавт. сделали попытку обнаружить белковые маркеры, отличающие хронические заболевания кожи (в данной работе в качестве контрольной группы были выбраны больные псориазом) от опухолевой стадии грибвидного микоза [9]. Это заболевание характеризуется клональной пролиферацией и миграцией в кожу злокачественных Т-лимфоцитов или НК-клеток. Клинические проявления грибвидного микоза могут быть представлены эритематозными пятнами, бляшками и опухолевыми элементами, на последних стадиях в патологический процесс могут вовлекаться внутренние органы. Однако высыпания настолько разнообразны, что часто диагностируются как атопический дерматит, розовый лишай, псориаз и т. д., за что грибвидный микоз называют «великим имитатором» [35]. В исследовании использовали сыворотку крови больных грибвидным микозом, псориазом и здоровых доноров. Для анализа применялся метод SELDI-TOF масс-спектрометрии. Авторы сообщают, что этот метод позволяет дифференцировать опухолевую стадию грибвидного микоза от псориаза, его чувствительность составляет 78,6% (78,6%), специфичность — 86,7% (93,8%) (в зависимости от использовавшейся платформы для масс-спектрометрии). Чувствительность метода при сравнении сыворотки крови больных псориазом и здоровых доноров составляла 86,7% (93,8%), специфичность — 75,0% (76,9%). Сыворотку больных грибвидным микозом возможно отличить от сыворотки здоровых доноров с чувствительностью 62,5% (71,4%) и специфичностью 91,7% (92,9%). Исследователи выделили 11 пиков, имевших значительные статистические различия при сравнении сыворотки больных грибвидным микозом и здоровых лиц, идентификация их в работе проведена не была. Однако авторы обнаружили зависимость между выживаемостью пациентов и интенсивностью данных пиков [9].

В заключение следует подчеркнуть, что исследования в области протеомики кожных болезней находятся на ранней стадии развития. На настоящий момент имеется информация лишь об отдельных работах с применением протеомных технологий — двумерного электрофореза и масс-спектрометрии. Кроме того, усилия в данной области сосредоточены на анализе наиболее распространенных дерматозов — атопического дерматита и псориаза, и имеется всего несколько работ, посвященных другим заболеваниям, например грибвидному микозу или вульгарным угрям. Тем не менее, в дерматологии протеомный анализ представляется перспектив-

ным направлением, так как позволит расширить знания специалистов о молекулярных механизмах патогенеза хронических заболеваний кожи. Возможность идентификации белков — потенциальных биомаркеров заболеваний и мишеней для воздействия лекарственных средств создает предпосылки для развития в дерматологии подходов доказательной молекулярной медицины.

Литература

- Gygi S. P., Aebersold R. Mass spectrometry and proteomics // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2000. Vol. 4. P. 489—494.
- Nesvizhskii A. I. Protein identification by tandem mass spectrometry and sequence database searching // *Methods. Mol. Biol.* 2007. Vol. 367. P. 87—119.
- Andreeva A. V., Kutuzov M. A., Voyno-Yasenetskaya T. A. A ubiquitous membrane fusion protein alpha SNAP: a potential therapeutic target for cancer, diabetes and neurological disorders? // *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2006. Vol. 10. P. 723—733.
- Blumenberg M. Skinomics // *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 124. P. viii-x.
- Carlen L. M., Sanchez F., Bergman A. C., Becker S., Hirschberg D., Franzen B., Coffey J., Jornvall H., Auer G., Alaiya A. A., Stahle M. Proteome analysis of skin distinguishes acute guttate from chronic plaque psoriasis // *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 124. P. 63—69.
- Celis J. E., Cruger D., Kiil J., Lauridsen J. B., Ratz G., Basse B., Celis A. Identification of a group of proteins that are strongly up-regulated in total epidermal keratinocytes from psoriatic skin // *FEBS Lett.* 1990. Vol. 262. P. 159—164.
- Celis J. E., Madsen P., Rasmussen H. H., Leffers H., Honore B., Gesser B., Dejgaard K., Olsen E., Magnusson N., Kiil J., et al. A comprehensive two-dimensional gel protein database of noncultured unfractionated normal human epidermal keratinocytes: towards an integrated approach to the study of cell proliferation, differentiation and skin diseases // *Electrophoresis.* 1991. Vol. 12. P. 802—872.
- Collier C. N., Harper J. C., Cafardi J. A., Cantrell W. C., Wang W., Foster K. W., Elewski B. E. The prevalence of acne in adults 20 years and older // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008. Vol. 58. P. 56—59.
- Cowen E. W., Liu C. W., Steinberg S. M., Kang S., Vonderheid E. C., Kwak H. S., Booher S., Petricoin E. F., Liotta L. A., Whiteley G., Hwang S. T. Differentiation of tumour-stage mycosis fungoides, psoriasis vulgaris and normal controls in a pilot study using serum proteomic analysis // *Br. J. Dermatol.* 2007. Vol. 157. P. 946—953.
- Domae M., Sagara H., Sakaue M., Fukuda T., Kamikawa Y. The antiallergic drug oxatomide promotes human eosinophil apoptosis and suppresses IL-5-induced eosinophil survival // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 111. P. 567—572.
- Guldbakke K. K., Khachemoune A. Guttate psoriasis // *Dermatol. Nurs.* 2006. Vol. 18. P. 369.
- Hensbergen P., Alewijnse A., Kempenaar J., van der Schors R. C., Balog C. A., Deelder A., Beumer G., Ponc M., Tensen C. P. Proteomic profiling identifies an UV-induced activation of cofilin-1 and destrin in human epidermis // *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 124. P. 818—824.
- Huang C. M., Elmets C. A., van Kampen K. R., Desilva T. S., Barnes S., Kim H., Tang D. C. Prospective highlights of functional skin proteomics // *Mass Spectrom. Rev.* 2005. Vol. 24. P. 647—660.
- Huang C. M., X. H., Wang C. C., Elmets C. A. Proteomic characterization of skin and epidermis in response to environmental agents // *Expert. Rev. Proteomics.* 2005. Vol. 2. P. 809—820.
- Issaq H. J., Conrads T. P., Prieto D. A., Tirumalai R., Veenstra T. D. SELDI-TOF MS for diagnostic proteomics // *Anal. Chem.* 2003. Vol. 75. P. 148A—155A.
- Jugeau S., Tenaud I., Knol A. C., Jarrousse V., Quereux G., Khammari A., Dreno B. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes* // *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 153. P. 1105—1113.
- Kim W. K., Cho H. J., Ryu S. I., Hwang H. R., Kim D. H., Ryu H. Y., Chung J. W., Kim T. Y., Park B. C., Bae K. H., K. Y., Lee S. C. Comparative proteomic analysis of peripheral blood mononuclear cells from atopic dermatitis patients and healthy donors // *BMB Rep.* 2008. Vol. 41. P. 597—603.
- Krueger J. G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64 Suppl 2. P. ii30—36.
- Lottspeich F. Proteome Analysis: A Pathway to the Functional Analysis of Proteins // *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 1999. Vol. 38. P. 2476—2492.
- Madsen P., Rasmussen H. H., Leffers H., Honore B., Celis J. E. Molecular cloning and expression of a novel keratinocyte protein (psoriasis-associated fatty acid-binding protein [PA-FABP]) that is highly up-regulated in psoriatic skin and that shares similarity to fatty acid-binding proteins // *J. Invest. Dermatol.* 1992. Vol. 99. P. 299—305.
- Nakatsuji T., Shi Y., Zhu W., Huang C. P., Chen Y. R., Lee D. Y., Smith J. W., Zouboulis C. C., Gallo R. L., Huang C. M. Bioengineering a humanized acne microenvironment model: proteomics analysis of host responses to *Propionibacterium acnes* infection in vivo // *Proteomics.* 2008. Vol. 8. P. 3406—3415.
- Nickoloff B. J., Nestle F. O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 113. P. 1664—1675.
- Park J. H., Choi Y. L., Namkung J. H., Kim W. S., Lee J. H., Park H. J., Lee E. S., Yang J. M. Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables // *Br. J. Dermatol.* 2006. Vol. 155. P. 778—783.
- Park Y. D., Kim S. Y., Jang H. S., Seo E. Y., Namkung J. H., Park H. S., Cho S. Y., Paik Y. K., Yang J. M. Towards a proteomic analysis of atopic dermatitis: a two-dimensional-polyacrylamide gel electrophoresis/mass spectrometric analysis of cultured patient-derived fibroblasts // *Proteomics.* 2004. Vol. 4. P. 3446—3455.
- Park Y. D., Lyou Y. J., Yang J. M. Detection of down-regulated acetaldehyde dehydrogenase 1 in atopic dermatitis patients by two-dimensional electrophoresis // *Exp. Dermatol.* 2007. Vol. 16. P. 130—134.
- Park Y. D., Lyou Y. J., Yang J. M. Two-dimensional electrophoresis analyses of atopic dermatitis and the chances to detect new candidate proteins by the variations in immobilized pH gradient strips // *J. Dermatol. Sci.* 2007. Vol. 47. P. 9—17.
- Pawin H., Chivot M., Beylot C., Faure M., Poli F., Revuz J., Dreno B. Living with acne. A study of adolescents' personal experiences // *Dermatology.* 2007. Vol. 215. P. 308—314.
- Plavina T., Hincapie M., Wakshull E., Subramanyam M., Hancock W. S. Increased plasma concentrations of cytoskeletal and Ca²⁺-binding proteins and their peptides in psoriasis patients // *Clin. Chem.* 2008. Vol. 54. P. 1805—1814.
- Purdy S., de Berker D. Acne // *Bmj.* 2006. Vol. 333. P. 949—953.
- Rahman P., Elder J. T. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64 Suppl 2. P. ii37—39; discussion ii40—31.
- Takeda A., Higuchi D., Takahashi T., Ogo M., Baciu P., Goetinck P. F., Hibino T. Overexpression of serpin squamous cell carcinoma antigens in psoriatic skin // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 118. P. 147—154.
- Tom W. L., Barrio V. R. New insights into adolescent acne // *Curr. Opin. Pediatr.* 2008. Vol. 20. P. 436—440.
- Tsujimoto Y., Shimizu S. The voltage-dependent anion channel: an essential player in apoptosis // *Biochimie.* 2002. Vol. 84. P. 187—193.
- Yoon S. W., Kim T. Y., Sung M. H., Kim C. J., Poo H. Comparative proteomic analysis of peripheral blood eosinophils from healthy donors and atopic dermatitis patients with eosinophilia // *Proteomics.* 2005. Vol. 5. P. 1987—1995.
- Zackheim H. S., McCalmont T. H. Mycosis fungoides: the great imitator // *J Am Acad Dermatol.* 2002. Vol. 47. P. 914—918.
- Zouboulis C. C. Acne and sebaceous gland function // *Clin. Dermatol.* 2004. Vol. 22. P. 360—366.
- Говорун В. М., Арчаков А. И. Протеомные технологии в современной биомедицинской науке // *Биохимия.* 2002. Т. 67. С. 1341—1359.

НЕЙРОСИФИЛИС: ОТ ДИАГНОЗА К ЛЕЧЕНИЮ

ЧАСТЬ II. ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ, ПРОГНОЗ

М.В. РОДИКОВ, В.И. ПРОХОРЕНКОВ

Neurosyphilis: from diagnostics to treatment Part II: diagnostics, therapy and prognosis

M.V. RODIKOV, V.I. PROKHORENKOV

Об авторах:

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

В.И. Прохоренков — заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО Красноярского Государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор.

Обсуждается современное состояние вопроса поражения нервной системы при сифилисе. Приведены данные по диагностике, терапии и прогнозированию нейросифилиса.

Ключевые слова: нейросифилис, диагностика, терапия, прогнозирование.

The article discusses the current concepts of lesions of the nervous system at syphilis. It also presents data about diagnostics, therapy and prognosis of neurosyphilis.

Key words: neurosyphilis, diagnostics, therapy, prognosis

Диагностика, способы и методы

Рациональная тактика постановки диагноза сифилиса нервной системы подразумевает выполнение следующих мероприятий:

1. Проведение серологических анализов крови и при их позитивности выявление жалоб со стороны нервной системы.
2. Тщательный сбор анамнеза.
3. Проведение полного неврологического обследования, решение вопроса о необходимости люмбальной пункции.
4. Общий анализ и серологические тесты цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больного.
5. Трактовка результатов нескольких серологических анализов крови и ЦСЖ в контексте с полученными клиническими данными.

Диагностическая ценность каждого из этих мероприятий неравнозначна. Сбор венерологического анамнеза у пациентов общемедицинской сети представляется трудной задачей даже для дерматовенерологов, не говоря уже о врачах иных специальностей, которым, однако, приходится сталкиваться с проявлениями нейросифилиса чаще, чем сифилидологам. Наш опыт показывает, что большая часть пациентов с поражением нервной системы сифилитического генеза выявляются

впервые не в специализированных дерматовенерологических учреждениях, а на приеме у невролога, окулиста, хирурга, ортопеда, психиатра, отоларинголога и других специалистов [3]. При этом, как правило, больные не склонны сообщать о перенесенном сифилисе, а предъявляют жалобы неспецифического характера. Выявление неврологических жалоб у больных сифилисом в свою очередь требует определенных знаний и настороженности от дерматовенеролога. Следует помнить о том, что больные сифилисом, особенно пожилые пациенты, могут иметь неспецифические неврологические заболевания (остеохондроз, дисциркуляторная энцефалопатия, последствия черепно-мозговых травм, инсульта и многое другое). Неврологическое обследование, проведенное неврологом, позволяет выявить у больного сифилисом общемозговую, очаговую или менингеальную неврологическую симптоматику (или психическую, ортопедическую, глазную симптоматику соответствующими специалистами). Однако клиническая характеристика современных форм нейросифилиса указывает на неспецифичность выявляемых симптомов. Публикации в зарубежной и российской печати свидетельствуют об отсутствии патогномичных признаков поражения нервной системы при сифилисе, включая и зрачковые нарушения Аргайла Робертсона (D. Argyll Robertson, 1869), которые могут наблюдаться при катаракте или хронических интоксикациях [5, 6].

Именно поэтому во главу диагностики нейросифилиса в настоящее время ставится решение вопроса о необходимости люмбальной пункции и проведения общего и серологических анализов ЦСЖ больного. *Исследование ЦСЖ — самая важная лабораторная процедура в установлении диагноза и контроле эффективности лечения сифилиса нервной системы!* Нужно подчеркнуть, что никакое изменение ЦСЖ, за исключением серологических тестов, не является патогномичным для нейросифилиса. Анализы ЦСЖ, которые имеют особое значение в практике: серологические пробы (качественная и количественная пробы). Другие тесты (измерение давления и исследование ликвородинамики, анализ сахара и хлоридов) имеют только вспомогательное значение в дифференциальной диагностике.

Серологические анализы ЦСЖ. В качестве нетрепонемных тестов для исследования ЦСЖ используется реакция микропреципитации (РМП) (зарубежный аналог CSF-VDRL-тест) или плазмареагиновый тест RPR (Rapid Plasma Reagin) в качественной и количественной постановке — с неразведенным ликвором и разведенным в 2 и 5 раз. Чувствительность РМП в ЦСЖ колеблется от 10 до 89 % в зависимости от клинической картины. Иногда выявляются ложноположительные результаты РМП в ликворе. Чаще всего это происходит из-за присутствия в ЦСЖ форменных элементов крови (при травматично выполненной люмбальной пункции), высокой концентрации белка или наличия у больного системной красной волчанки и других аутоиммунных заболеваний. Трепонемные тесты для исследования ЦСЖ: реакция иммунофлуоресценции (РИФ) в двух модификациях (РИФ-200 и РИФ-абс в ЦСЖ), зарубежный аналог CSF-FTA-abs), иммуноферментный анализ (ИФА; зарубежный аналог ELISA-test), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА; зарубежный аналог TRHA — *Treponema pallidum hemagglutination assay*). Трепонемные тесты более чувствительны при выявлении нейросифилиса (чувствительность 95—98 %, чем РМП в ЦСЖ но более склонны к ложноположительным результатам из-за контаминации пробы ликвора кровью, присутствия иммуноглобулинов сыворотки в ЦСЖ или вследствие технических погрешностей).

Содержание клеток в ЦСЖ. Подсчет клеток должен быть выполнен немедленно после выведения ликвора, так как в пробирке возможен их быстрый аутолиз. Довольно точная, но не абсолютно надежная оценка клеточного состава ЦСЖ может быть сделана даже после 24—48 ч., если жидкость хранится в холодильнике. При сифилисе нервной системы в ЦСЖ фактически всегда преобладают лимфоциты, но другие классы клеток также часто присутствуют, особенно при остром сифилитическом менингите, при котором регулярно обнаруживаются большие

моноциты и полиморфно-ядерные лейкоциты. При сифилитической деменции могут быть найдены все типы клеток, включая плазматиты, макрофаги, палочкоядерные клетки, фибробласты и редкие полиморфно-ядерные лейкоциты. При нейросифилисе клеток в ЦСЖ преимущественно имеют гематогенное происхождение и проникают в субарахноидальное пространство вследствие воспаления в мозговых оболочках и разрушения гематоэнцефалического барьера, но возможно, что некоторые клетки, находящиеся в периваскулярных (Вирхов — Робена) пространствах коры мозга, могут напрямую проникать через «плотные» межклеточные контакты эпендимы желудочков. Количество клеток в ликворе позволяет примерно судить о степени выраженности менингита, хотя это не всегда верно, так как встречаются некоторые случаи с большим количеством клеток в ЦСЖ, при которых обнаруживают только умеренную степень менингеального воспаления на аутопсии. У 1/3 всех больных ранним сифилисом (первичная или вторичная стадия) небольшой плеоцитоз может быть единственным признаком вовлечения нервной системы. Уровень плеоцитоза при остром менингеальном нейросифилисе составляет 100—2000 клеток в 1 мм³, при хроническом менингите — до 100 клеток в 1 мм³. При сифилитической энцефалопатии и миелопатии в ЦСЖ обычно можно найти 25—75 клеток в 1 мм³, при выраженном воспалении мягких мозговых оболочек может встречаться и более высокий плеоцитоз. Иногда ликвор больных паренхиматозным нейросифилисом может содержать менее 10 клеток в 1 мм³. Это особенно распространено в поздней или, так называемой, «выгоревшей» стадии сифилитической миелопатии. При хроническом менингите и васкулярном нейросифилисе выраженность плеоцитоза является переменной и зависит от степени воспаления мозговых оболочек.

Содержание белка. При сифилисе нервной системы содержание белка значительно повышено при остром сифилитическом менингите и при хроническом спинальном менингите или гумме, при которых может быть найден субарахноидальный блок, нарушающий нормальную ликвороциркуляцию и способствующий застаиванию ЦСЖ. В ранних нелеченых случаях сифилитической миело- и энцефалопатии качественные глобулиновые реакции (Панди, Нонне — Апелта) всегда положительны, а содержание белка увеличивается обычно до 0,5—1,0 г/л, иногда обнаруживается более высокий его уровень (1,0—2,5 г/л). Содержание общего белка и качественные глобулиновые реакции весьма часто нормальны при «выгоревшем» паренхиматозном нейросифилисе.

Индекс IgG в ЦСЖ (отношение количества иммуноглобулинов в ликворе и сыворотке пациента) имеет более высокую чувствительность для диагностики нейросифилиса, чем уровень белка.

Этот метод предполагает выявление олигоклональных IgG к бледной трепонеме в ЦСЖ пациентов [9]. Если IgG-индекс $> 0,7$, это свидетельствует о синтезе антитрепонемных антител в подбололочном пространстве головного мозга. Другой способ обнаружения локализации продукции антител заключается в сравнении концентрации антитрепонемных IgM в ЦСЖ и концентрации IgM в крови. При синтезе антител в ЦНС индекс IgM в ЦСЖ в 3—75 раз выше, чем в крови ($> 0,07$) [8].

Таким образом, в каждом случае диагностика нейросифилиса представляет собой комплексную оценку совокупности анамнестических данных, неврологической симптоматики, серологических анализов крови, общего и серологического анализов ЦСЖ. Попытка установления диагноза нейросифилиса только по одному из вышеназванных критериев и игнорирование остальных всегда приводит к ошибочному диагнозу, за которым стоят судьбы и здоровье пациентов. Ниже мы приводим критерии диагностики нейросифилиса, принятые в Европе [1].

Давление ЦСЖ и ликвородинамика. Повышение давления ЦСЖ необычно для нейросифилиса, кроме сифилитического менингита, при котором воспалительный процесс может препятствовать движению и поглощению жидкости. Высокое давление может также быть выявлено у пациентов с солитарной гуммой. Этот тип поражения — клиническая редкость. Повышенное давление при менингеальном нейросифилисе (200—300 мм вод. ст.) обычно сопровождается другими изменениями в ликворе (плеоцитоз и положительные серологические тесты), которые указывают на сифилис. Диагноз в случае солитарной гуммы может быть чрезвычайно затруднен, так как другие расстрой-

ства в ликворе могут отсутствовать. Небольшое повышение давления ЦСЖ (до 160 мм вод. ст.) может быть обнаружено в первичной и вторичной стадиях сифилиса. Это может быть единственным признаком начала вовлечения центральной нервной системы в патологический процесс. Циркуляция ЦСЖ у большинства больных нейросифилисом нормальна. Ее оценка важна в основном при дифференциальном диагнозе сифилиса и опухоли спинного мозга. В последнем случае будут выявляться признаки ликвородинамического блока. Ликвородинамический блок может встречаться при локализации гуммы в спинном мозге и при сифилитическом цервикальном гипертрофическом пахименингите. Эти случаи — клиническая редкость в настоящее время.

Содержание сахара. *T. pallidum* способна вызвать гликолиз *in vitro*, и неудивительно, что низкое содержание сахара иногда обнаруживается в случаях нейросифилиса. Однако, как правило, уровень сахара при нейросифилисе нормален, кроме случаев острого менингита, паренхиматозного нейросифилиса и у ВИЧ-инфицированных больных [10].

Содержание хлоридов. При нейросифилисе содержание хлоридов в крови и ЦСЖ обычно нормально, если нет таких осложнений, как лихорадка, рвота или уремия.

Полимеразная цепная реакция в ЦСЖ способна обнаружить ДНК *T. pallidum* в минимальных количествах ликвора, однако специфичность этого метода продолжает обсуждаться в научной печати. Большинство авторов считают, что этот метод требует проведения проспективных наблюдений [7].

Данные, выявляемые при использовании методов визуализации у больных нейросифилисом, неспецифичны [11]. При обследовании обнаруживают,

ПРЯМОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО НАЛИЧИЯ НЕЙРОСИФИЛИСА

Положительный результат VDRL (РМП) в ЦСЖ



КОСВЕННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА НАЛИЧИЯ НЕЙРОСИФИЛИСА

Положительные результаты РПГА/МНА-ТР и(или) РИФ-абс. в ЦСЖ

и

Увеличение числа лимфоцитов ($> 10/\text{мм}^3$) в ЦСЖ

+

Ig G-индекс $\geq 0,70$ и(или) Ig M-индекс $\geq 0,10$ в ЦСЖ

как правило, многоочаговый инфаркт и/или множественное поражение белого вещества (рис. 1, 2). В целом использование магнитно-резонансной томографии предпочтительнее компьютерной томографии из-за лучшей визуализации белого вещества. Однако компьютерная томография может быть более полезна в диагностике осложнения сифилитической цереброваскулярной патологии по типу внутримозгового кровоизлияния. Неспецифические рентгенологические находки сосудистых окклюзий типа инфаркта или артериита, корковых повреждений с усилением сигнала от смежных мозговых оболочек, диффузного или очагового увеличения и изменений белого вещества важны в дифференциальном диагнозе нейросифилиса. Решающее значение в диагностике васкулярного сифилиса имеет магнитно-резонансная ангиография (МРА). При МРА определяется четкообразная форма передней и средней мозговых артерий. В отличие от атеросклеротического поражения сосудов при сифилитическом васкулите сужение просвета сосудов имеет большую протяженность и нет признаков окклюзии бифуркации сонных артерий. При МРА выявляются изменения, характерные для артериитов при системной красной волчанке и узелковом периартериите, что может затруднить дифференциальную диагностику.

Рутинные лабораторные анализы (цитоз, содержание белка и серологические тесты) зарекомендовали себя как прогностически важные в диагностике манифестного нейросифилиса. Единственно достоверной серологической реакции (так называемого золотого стандарта) для постановки диагноза нейросифилиса на сегодняшний день нет.

Дифференциальный диагноз нейросифилиса проводят с менингитами любой этиологии, нейросенсорной тугоухостью различного происхождения, миелитом иной этиологии, опухолями головного и спинного мозга, тромбозами сосудов спинного мозга, рассеянным склерозом, цереброваскулярными заболеваниями неспецифической этиологии, черепно-мозговыми травмами, шизофренией и хронической интоксикацией (чаще всего алкогольной).

Терапия и прогнозирование

После того как Mahoney (США) в 1943 г. предложил синтетический пенициллин для лечения сифилиса, полностью утратили свое значение и никем не применяются (в настоящее время) препараты йода, ртути, висмута, мышьяка и противомаларийные препараты. Специфическое лечение нейросифилиса проводят с целью микробиологической санации пациента путем создания трепонемоцидной концентрации пенициллина в ЦСЖ — 0,018 мкг/мл.

В соответствии с клиническими рекомендациями [2] предусматривается лечение больных ранним нейросифилисом (A51.4) и лечение больных поздним нейросифилисом (A52.1—A52.3). В основе этой тера-

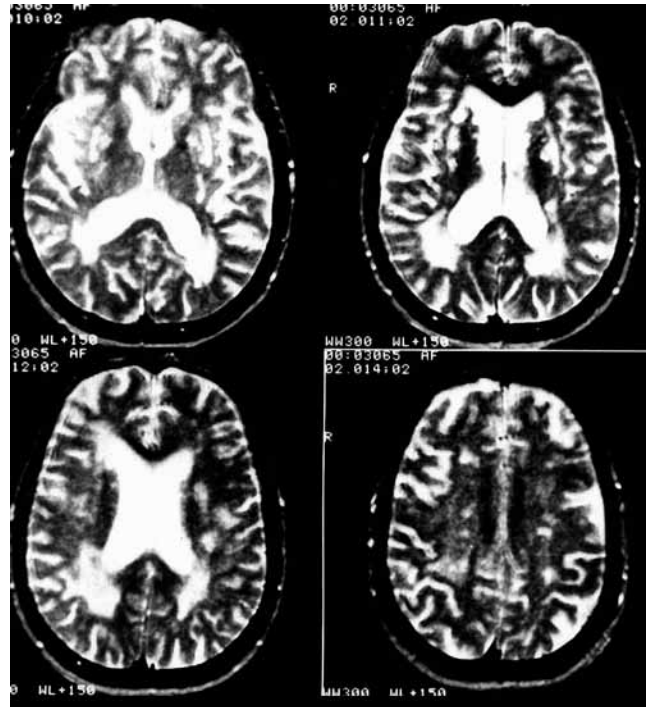


Рис. 1. МРТ головы больного сифилитической деменцией: множественное поражение белого вещества, смешанная гидроцефалия, перивентрикулярный лейкоареоз, атрофия коры головного мозга. Собственные наблюдения



Рис. 2. МРТ головы больного менинговаскулярным сифилисом: в правом полушарии в области внутренней капсулы определяется ишемический очаг размером 3×4 см, атрофия коры головного мозга. Собственные наблюдения

пии лежит назначение 10 000 000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли кристаллической (БНСК) внутривенно капельно 2 раза в сутки ежедневно (или внутривенное струйное введение БНСК, с разделением суточной дозы 12 000 000—24 000 000 ЕД на 6 инъекций) при ранних формах — 14 дней, при поздних формах — 2 повторных курса по 14 дней с интервалом в 2 нед. Обращает на себя внимание использование в качестве препарата выбора водорастворимой формы пенициллина — бензилпенициллина натриевой соли кристаллической. В настоящее время применение БНСК единодушно поддерживается всеми отечественными и зарубежными исследователями из-за ее способности лучше (по сравнению с дюрантными пенициллинами) проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и санировать нервную систему. Состояние ГЭБ при сифилисе (при отсутствии провоцирующих и коморбидных факторов) характеризуется как «флюктуирующее» — от повышенной проницаемости при раннем нейросифилисе до нормальной или пониженной проницаемости в поздних («выгоревших») стадиях. Проницаемость ГЭБ при раннем нейросифилисе может снижаться на фоне неадекватной или нерациональной терапии, а при поздних формах может повышаться при воздействии провоцирующих факторов (травма, гипертермия, иммунодефицитные состояния и т. д.). Показателем состояния ГЭБ при сифилисе является содержание клеток и белка в ЦСЖ — повышение белково-клеточных параметров ЦСЖ соответствует повышенной проницаемости ГЭБ. В этой связи дискуссионным представляется пероральное применение в качестве меры для предотвращения реакции обострения преднизолона 50—90 мг в первые 3—5 дней пенициллинотерапии

или в течение всего курса специфического лечения, так как хорошо известны мембраностабилизирующие свойства глюкокортикостероидов, снижающие проницаемость ГЭБ (на этом, собственно, и основаны противовоспалительный и противоотечный эффекты стероидных гормонов). Существующие методики терапии поздних форм нейросифилиса с использованием водорастворимых форм пенициллина не всегда позволяют добиться трепонемоцидной концентрации антибиотика в ЦСЖ, что значительно ухудшает прогноз заболевания [5]. В настоящее время проводятся исследования по комбинированному применению осмодиуретиков (маннитола) и пенициллина в условиях временного осмотического «прорыва» ГЭБ, что позволяет добиться уверенной санации центральной нервной системы [4].



Рис. 3. Поражение правого коленного сустава при сифилитической миелопатии (табетическая артропатия — «сустав Шарко»): сустав деформирован, рекурвирован в нефизиологической плоскости. Собственные наблюдения



Рис. 4. Рентгенограмма «сустава Шарко» при табетической артропатии: суставные поверхности деформированы, суставной хрящ разрушен, отечность мягких тканей. Собственные наблюдения

Реакция на лечение признается адекватной, если через 6 мес. после его завершения число клеток в ЦСЖ нормализуется, а концентрация белка (если исходно она была повышена) снижается. В последующем рекомендуется повторно исследовать ЦСЖ с интервалами 6 мес. на протяжении 2 лет. Весь этот период число клеток в ЦСЖ должно оставаться нормальным, а концентрация белка — неуклонно снижаться. Титр МРП(RPR) в ЦСЖ уменьшается, но реакция может оставаться положительной в течение нескольких лет.

Прогнозирование. Основной целью лечения больных бессимптомным сифилитическим менингитом является предупреждение развития клинически манифестного нейросифилиса, и пенициллин успешно излечивает таких пациентов. Лечение больных сифилитическим менингитом дает хорошие результаты, происходит санация ЦСЖ, отсутствует прогрессирование в паренхиматозный нейросифилис. Для больных менингovasкулярным сифилисом прогноз лучше, чем для больных, перенесших инсульт атеросклеротической этиологии. Регрессу неврологических расстройств способствуют более молодой возраст пациентов и поражение артерий среднего и мелкого калибра. При применении пенициллина происходит санация ЦСЖ и задерживается трансформация менингovasкулярного сифилиса в паренхиматозный нейросифилис. Полного исчезновения неврологических расстройств обычно не наблюдается. Паренхиматозный нейросифилис (сифилитические энцефалопатия и миелопатия, атрофия зрительного нерва) наиболее устойчивы к терапии. Наилучшим эффектом считается отсутствие прогрессирования заболевания и восстановление нормальных показателей клеточного состава и белка в ЦСЖ. Считается, чем раньше начата

пенициллинотерапия и чем менее выраженными были проявления паренхиматозного нейросифилиса на момент лечения, тем лучше прогноз. Снижение зрения, развитие слепоты, психические отклонения, нарушение локомоторных функций и опорно-двигательного аппарата (рис. 3, 4), как правило, вызывают стойкую инвалидизацию пациентов.

Литература

1. Гох Б.Т. Европейское руководство по ведению больных с сифилисом / Б.Т. Гох, П.К. Ван Воорст Вадер. Европейское руководство по ЗППП. М.: Пресс. 2004. С. 17–29.
2. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2007. 300 с.
3. Прохоренков В.И. Нейросифилис (патогенез, диагностика, лечение) / В.И. Прохоренков, М.В. Родиков, Д.Н. Мисенко и др. // Вестн. дерматол. и венерологии. 1997. № 5. с. 38–44.
4. Родиков М.В. Концентрация пенициллина в спинномозговой жидкости у больных нейросифилисом, получающих стандартную терапию / М.В. Родиков, В.И. Прохоренков // Росс. журн. кожн. и венерич. болезней. 2008. № 2. С. 59–61.
5. Родиков М.В. Современные аспекты нейросифилиса / М.В. Родиков, В.И. Прохоренков // Вестн. дерматол. и венерол. 2008. № 1. С. 54–58.
6. Britton L.J. Neurosyphilis: not to be forgotten / L.J. Britton, B.E. Joyner, A.H. Ewart // Intern Med J. May 2004. № 34 (5). P. 299–300.
7. Detection by polymerase chain reaction of *Treponema pallidum* DNA in cerebrospinal fluid from neurosyphilis patients before and after antibiotic treatment / G.T. Noordhoek, E.C. Wolters, M.E. de Jonge, et al. // J. Clin. Microbiol. 1991 Sep. № 29 (9). P. 1976–84.
8. Effect of early and late syphilis on central nervous system: cerebrospinal fluid changes and neurological deficit / R. V. W. Van Eijk et al. // *Gentourin Med.* 1987. № 63. P. 77–82.
9. Luger A.F. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis / A.F. Luger, B.L. Schmidt, M. Kaulich // *Int J. STD AIDS.* 2000. № 11. P. 224–234.
10. Marra C.M. Syphilis and Human Immunodeficiency Virus: Prevention and Politics / C.M. Marra // *Arch Neurol.* Oct 2004. № 61. P. 1505–1508.
11. Syphilitic myelitis with diffuse spinal cord abnormality on MR imaging / E.Y. Tsui, S.H. Noge, L. Chow, et al. // *Eur Radiol.* Dec 2002. № 12 (12). P. 2973–6.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ БИОТОЙ: СПОСОБЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И КОРРЕКЦИЯ

М.Н. БОЛДЫРЕВА, Е.В. ЛИПОВА, Ю.Г. ВИТВИЦКАЯ

Urogenital infections of women caused by conditional-pathogenic biota: ways of revelation and correction

M.N. BOLDYREVA, YE.V. LIPOVA, YU.G. VITVITSKAYA

Об авторах:

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

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

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

Представлены особенности течения урогенитальных инфекций, обусловленных условно-патогенной биотой, у женщин репродуктивного возраста, а также результаты собственных исследований с использованием новой лабораторной методикой, основанной на ПЦР (полимеразная цепная реакция) в реальном времени, позволяющей определить не только качественный, но и количественный состав биоты.

Ключевые слова: условно-патогенная биота, полимеразная цепная реакция в реальном времени, урогенитальные инфекции, лабораторная диагностика.

This article presents particular features of the course of urogenital infections stipulated by the opportunistic biota in women of child-bearing potential with the use of standard methods of laboratory diagnostics as well as the results of the authors' own studies with the use of new laboratory methods based on the PCR (polymerase chain reaction) in the real-time mode enabling the authors to determine both qualitative and quantitative structures of the biota.

Key words: opportunistic biota, real-time polymerase chain reaction, urogenital infections, laboratory diagnostics.

В настоящее время медицинские проблемы, связанные с дисбалансом нормо- и условно-патогенной биоты, приобрели междисциплинарный характер, что определяет их актуальность и медико-социальное значение [1—3, 6].

В большинстве случаев урогенитальные заболевания, в том числе и вызванные изменением качественного и количественного состава условно-патогенной биоты, могут протекать со стертой, мало-выраженной клинической симптоматикой. Интипарантное течение такого рода заболеваний в ряде случаев приводит к позднему обращению в лечебно-профилактические учреждения на стадии развития осложнений с нарушением репродуктивной функции, к преждевременному прерыванию беременности, послеродовым и послеабортным осложнениям, развитию гнойно-воспалительных заболеваний верхних отделов половой системы, к увеличению ри-

ска осложнений после хирургических вмешательств на органах малого таза и т. д. [4, 5, 7—9].

На современном этапе большое клиническое значение приобрела условно-патогенная биота урогенитального тракта. Стандартные методы идентификации условно-патогенных микроорганизмов (микроскопическое, культуральное исследование) в силу объективных ограничений малоинформативны.

С учетом многокомпонентности состава биоты различных биотопов человеческого организма, динамической зависимости между биотой и макроорганизмом очевидна необходимость в разработке и внедрении в практическое здравоохранение новых диагностических подходов, позволяющих своевременно, на ранних стадиях, выявлять нарушения состава биоты и степень их выраженности, что позволит оптимизировать, индивидуализировать и минимизировать терапию в соответствии с принципом «необходимости и достаточности» и таким образом значительно снизить риск развития осложнений со стороны репродуктивной системы. Новые подходы необходимы также для осуществления контроля

эффективности лечения больных, оценки излеченности и прогноза течения заболевания. Эффективность лабораторного исследования определяется качеством получения клинического образца для исследования. В ряде случаев нарушения техники получения клинического образца для исследования приводят к значительным ошибкам, связанным с отсутствием достаточного количества биоматериала в исследуемой пробе, и получению ложноотрицательных результатов. В этой связи крайне необходимы новые лабораторные методологии, позволяющие эффективно оценивать качество преаналитического этапа лабораторного исследования.

Дисбаланс биоты урогенитального тракта женщин, обусловленный условно-патогенными микроорганизмами, представляет собой симптомокомплекс, характеризующийся изменением качественного и/или количественного состава биоты, метаболическими и иммунными нарушениями, в ряде случаев клиническими проявлениями. Соответственно бактериальный вагиноз, как и урогенитальный кандидоз, являются частным проявлением дисбаланса биоты в целом. Этиологическая структура урогенитальных инфекций, обусловленных условно-патогенной биотой, представлена ассоциацией нескольких микроорганизмов (по данным литературы, не менее 5—6 ассоциантов).

Квалифицированное комплексное лабораторное обследование, полное выявление этиологической структуры заболевания позволяют своевременно устанавливать топический клинический диагноз, выявлять осложненные формы течения заболевания и соответственно проводить направленную адекватную этиотропную терапию.

Некорректно поставленный топический и/или этиологический диагноз неизбежно приводит к полипрагмазии или к неадекватной терапии (недостаточные суточные и/или курсовые дозы лекарственных препаратов), в результате чего увеличивается риск рецидивов, приводящих к хронизации инфекционно-воспалительного процесса.

Обследование женщин репродуктивного возраста вне беременности с урогенитальными инфекциями, обусловленными условно-патогенной биотой, состоит из опроса, общего обследования состояния организма и специального, гинекологического обследования, а также лабораторного анализа различных показателей.

Клиническая диагностика включает выяснение и анализ жалоб, сбор анамнеза, объективный осмотр, бимануальное исследование пациента. Клинический диагноз должен отражать форму течения заболевания, топическую инфицированность, отсутствие или наличие осложнений. Однако верификация предполагаемого диагноза, как правило, не может основываться только на результатах клинического обследования в силу отсутствия патогномичных специфических симптомов уроге-

нитальных заболеваний, обусловленных условно-патогенной биотой, а также превалирования в структуре инфекционно-воспалительных процессов малосимптомных и «стертых» форм заболеваний. К недостаткам клинической диагностики относят также определенную степень субъективизма клинического обследования и различный уровень профессиональной квалификации клинициста.

Этиологический диагноз устанавливается на основании результатов лабораторных исследований и определяет направленный выбор лекарственных препаратов с учетом выявленных этиологически значимых микроорганизмов.

С целью выявления различных микроорганизмов используют разные лабораторные методологии, для каждой из которых определены требования к подготовке пациента к исследованию, лабораторный инструментарий и техника получения биоматериала.

Стандартным и обязательным методом лабораторного обследования на урогенитальные инфекции является микроскопия мазков, окрашенных по Граму.

В отсутствие выраженных симптомов воспаления обследование женщин целесообразно проводить в период овуляции при условии исключения использования системных антибактериальных препаратов в течение 2 мес. и местно-действующих лекарственных средств в течение 3 нед., предшествующих исследованию, а также незащищенных половых контактов в течение предшествующих 5 дней. Накануне и в день обследования пациентке не рекомендуется выполнять спринцевание влагалища.

Материалом для лабораторных исследований (микроскопия, культуральное исследование) служит отделяемое четырех локализаций — уретры, влагалища, цервикального канала шейки матки, ампулы прямой кишки. Свободно стекающее отделяемое удаляется сухим ватным тампоном. Биоматериал из уретры получают при полном мочевого пузыря после массажа уретры через переднюю стенку влагалища поступательными движениями от лона к себе с помощью стерильной ложки Фолькмана, введенной на глубину 1,5—2 см от наружного отверстия уретры по ее передней стенке. Отделяемое заднебоковых сводов влагалища собирают ложкой Фолькмана или желобоватым зондом. Из канала шейки матки взятие материала осуществляется с помощью стерильного акушерского или гинекологического пинцета, введенного в эндоцервикальный канал на глубину не более 1,5 см, исследованию подвергают отделяемое крипты цервикального канала. Из ампулы прямой кишки материал получают ложкой Фолькмана, вводя ее на глубину 3—4 см и производя циркулярный соскок со слизистой оболочки и ее складок.

Микроскопия мазков, окрашенных по Граму, позволяет определить: количество и морфотипические характеристики эпителиоцитов; количество лейкоцитов, наличие фагоцитоза; морфотипы

микроорганизмов (10 морфотипов); относительную количественную характеристику общего числа микроорганизмов.

Возможности светооптической микроскопии позволяют идентифицировать морфотипы следующих микроорганизмов: *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Fusobacterium* spp., *Leptotrihia* spp., *Veillonella* spp., *Candida* spp., грамположительные кокки, колиформные палочки.

Кроме того, микроскопия дает возможность приблизительной количественной оценки биоты, что особенно существенно в определении этиологического значения условно-патогенной биоты в развитии воспалительного процесса у конкретной пациентки. С помощью данного метода можно идентифицировать только 10 морфотипов, однако другие этиологически значимые виды возбудителей, такие как *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* и т. д., невозможно выявить. Существенными недостатками данного метода являются также субъективизм и зависимость результата исследования от профессиональной квалификации врача клинической лабораторной диагностики.

Культуральная диагностика до настоящего времени является золотым стандартом лабораторной диагностики любого патологического процесса, поскольку позволяет идентифицировать вид микроорганизма, определить количественную характеристику и чувствительность выделенного штамма к лекарственным препаратам.

Однако и этот метод не лишен ряда недостатков. Условно-патогенная биота, являющаяся причиной ряда патологических процессов в организме, главным образом состоит из анаэробных микроорганизмов, для культивирования которых требуются высококачественные селективные питательные среды и создание анаэробных условий. В связи с этим результат лабораторного исследования в значительной степени зависит от оснащенности бактериологической лаборатории необходимым лабораторным оборудованием и реагентами, а также от профессиональной квалификации исследователя. Недостатком метода являются также длительные сроки культивирования (в среднем 7 дней) и необходимость сохранения жизнеспособности микроорганизмов до момента поступления биоматериала в лабораторию. Кроме того, ряд этиологически значимых микроорганизмов относится к труднокультивируемым, что не позволяет основывать верификацию диагноза на результатах культурального исследования и свидетельствует о необходимости разработки и внедрения в практику здравоохранения новых скрининговых диагностических подходов для их своевременного выявления.

Качественный метод ПЦР-диагностики позволяет быстро и эффективно выявить состав биоты, ми-

нуя стадию культивирования и выделения чистых культур бактерий. ПЦР — высокочувствительный метод, оценивающий качественный состав биоты, но не учитывающий количественную характеристику исследуемых микроорганизмов, что не позволяет определить этиологическое значение того или иного микроорганизма в развитии конкретного инфекционно-воспалительного процесса.

Методом, оценивающим не только качественный, но и количественный состав биоты урогенитального тракта, является ПЦР в режиме реального времени.

Метод позволяет в короткие сроки объективно оценить качественный и количественный состав биоты, дифференцировать состояния физиологического равновесия и дисбаланса, оптимизировать и индивидуализировать лекарственную терапию, проводить мониторинг эффективности терапии, определять излеченность и прогноз заболевания, осуществлять контроль качества получения биопробы.

С помощью данного метода определяются следующие показатели:

- 1) контроль взятия материала;
- 2) общая бактериальная масса;
- 3) количество нормобиоты (*Lactobacterium* spp.);
- 4) количество условно-патогенной биоты — факультативные аэробы (*Enterobacteraceae*, *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp.), анаэробы (*Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp.; *Atopobium vaginae*; *Eubacterium* spp.; *Sneathia* spp. / *Leptotrihia* spp. / *Fusobacterium* spp.; *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp.; *Lachnobacterium* spp. / *Clostridium* spp.; *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp.; *Peptostreptococcus* spp.); *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*; *Candida albicans*.

На данный метод оформлены и поданы заявки на изобретение в Роспатент:

- 1) № 2008 105 063 от 13.02. 2008

«Способ диагностики дисбаланса микробиоты различных биотопов человека и степени его выраженности».

Решение о выдаче патента на изобретение от 02.02.2009 г.

- 2) № 2008118641 от 14.05.2008

«Способ диагностики инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний женщин».

Материалом для исследования методом ПЦР в режиме реального времени служит соскоб эпителиальных клеток (из уретры, заднебокового свода влагалища, цервикального канала шейки матки).

Для получения объективного результата необходимо, чтобы исследуемый материал содержал возмозно большее количество эпителиальных клеток и минимальное количество слизи и примеси крови. Нарушение техники взятия биоматериала приводит к недостоверному результату и необходимости повторного взятия соскоба.

Клинический материал берут одноразовыми стерильными инструментами типа «Cytobrush». Полученный клинический образец помещают в пробирку «Эппендорф», содержащую транспортную среду.

При необходимости исследования материала из нескольких биотопов процедуру повторяют, каждый раз забирая материал новым зондом в новую пробирку.

Исходя из сказанного, целью исследования являлась разработка нового высокочувствительного способа диагностики дисбаланса нормо- и условно-патогенной флоры у женщин на ранних стадиях, до развития осложнений для назначения этиологически обоснованной терапии.

Материалы и методы

Обследованы 123 женщины репродуктивного возраста, обратившиеся в ГУЗ СВАО КВД № 19 Москвы с лечебной или профилактической целью. Возраст женщин колебался от 18 до 45 лет, в среднем составил 24,3 года. Критерии включения в группу исследования были следующие: возраст от 18 до 45 лет, отсутствие заболеваний, вызванных облигатными патогенами: сифилис, ВИЧ-инфекция, гепатит В, С. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет и старше 45 лет, наличие заболеваний, вызванных облигатными патогенами: сифилис, ВИЧ-инфекция, гепатит В, С, беременность или лактация, соматические заболевания в стадии декомпенсации, эндокринопатии, онкологические заболевания, системное применение гормональных контрацептивных средств, использование системных антибактериальных препаратов в течение 2 мес. и местно-действующих лекарственных средств в течение 3 нед., предшествующих обследованию, а также внутриматочных контрацептивов.

Все 123 пациентки в зависимости от клинической симптоматики и степени ее выраженности были разделены на три группы:

1-я группа — «патология» — 61 (49,59%) пациентка с субъективной и/или объективной клинической симптоматикой; 2-я группа — «серая зона» — 40 (32,53%) женщины: 1-я подгруппа — с наличием разнообразных жалоб со стороны мочеполовой системы при отсутствии при осмотре объективных симптомов воспаления, 2-я подгруппа — без жалоб, но с наличием клинических признаков воспаления; 3-я группа — «норма» — 22 (17,88%) женщины без субъективной и/или объективной клинической симптоматики.

Проведены сбор анамнеза, клиническое обследование, комплексное лабораторное исследование, включавшее микроскопию мазков, окрашенных метиленовым синим и по Граму, культуральное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, иммуноферментный анализ, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что большинство женщин — 87 (70,7%) обратились в кожно-венерологический диспансер с разнообразными жалобами со стороны урогенитального тракта, с целью профилактического осмотра обратились только 36 (29,3%) женщин, что свидетельствует о несовершенстве системы профилактических мероприятий по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем.

Анализ клинико-анамнестических данных позволил установить острый инфекционно-воспалительный процесс у 29 (23,6%) женщин, хронический воспалительный процесс — у 77 (62,6%); в стадии обострения — у 61 (49,6%), вне стадии обострения — у 16 (13,0%) пациенток. Наши данные согласуются с полученными ранее результатами как отечественных, так и зарубежных исследователей, свидетельствующими о патоморфозе урогенитальных инфекций, заключающемся в том числе в преобладании малосимптомных форм инфекционно-воспалительного процесса мочеполового тракта.

Среди жалоб со стороны урогенитального тракта (выделения, неприятный запах из влагалища, зуд и/или жжение наружных половых органов), которые предъявляли 87 (70,73%) женщин, основной была жалоба на наличие выделений — 75 (69,9%) пациенток, из них у 41 (33,3%) выделения были незначительные, у 24 (19,5%) — умеренные. Большинство пациенток расценивали незначительные или умеренные выделения из влагалища как вариант физиологической нормы. Выраженные выделения из влагалища, мотивировавшие обращение женщин в лечебное учреждение, наблюдались только у 10 (18,1%) женщин.

При клиническом обследовании установлено, что наиболее часто воспалительный процесс локализовался в области эндоцервикального канала — у 29 (23,6%) женщин, значительно реже — во влагалище — у 11 (8,9%) и уретре — у 1 (0,8%). Заслуживает внимания тот факт, что во многих случаях в инфекционно-воспалительный процесс одновременно было вовлечено 2—3 очага инфицирования — у 34 (27,6%) женщин. Почти у половины женщин — у 62 (50,4%) патологический процесс был представлен незначительными признаками воспаления мочеполовой системы, умеренная степень воспаления наблюдалась у 11 (8,9%) женщин, выраженная — у 2 (1,6%) пациенток.

В результате комплексного клинико-лабораторного обследования облигатные патогены были обнаружены у 71 (57,7%) женщины, из которых объективные и/или субъективные жалобы со стороны мочеполовой системы предъявляли 62 (50,4%) женщины. Только 9 (7,31%) женщин не предъявляли жалоб и не имели клинической симптоматики. Анализ полученных результатов продемонстрировал, что инфекционные агенты урогенитального трак-

та женщин были представлены преимущественно вирусами (папилломавирусная, герпетическая, цитомегаловирусная инфекция) — у 52 (42,3%), облигатные бактериальные патогены и простейшие (хламидии, трихомонады, гонококки, микоплазмы) идентифицированы у незначительного числа больных — у 5 (4,1%), сочетание вирусов и бактерий обнаружено почти у каждой десятой женщины — у 14 (11,3%), почти у половины пациенток — у 52 (42,3%) облигатные патогены не были выявлены.

При обследовании женщин, имевших субъективную и/или объективную клиническую симптоматику (101 пациентка), — группы «патология» и «серая зона», облигатные патогены были выявлены у 62 (61,4%) пациенток. Очевидно, что более чем у 1/3 пациенток — у 39 (38,6%) инфекционно-воспалительный процесс был вызван ассоциацией условно-патогенных микроорганизмов.

В группе «патология» более чем у половины женщин — у 36 (59,0%) обнаружены инфекционные агенты, преимущественно — у 25 (41,0%) вирусы — вирус папилломы человека, вирус герпеса, вирус цитомегалии; патогены бактериальной природы выявлены у 3 (4,8%) женщин, сочетание вирусов и бактерий — у 8 (13,1%).

В группе «серая зона» облигатные патогены выявлены у 26 (65,0%) женщин, из них вирусы — у 20 (50,0%), бактерии и простейшие — у 1 (2,5%), бактериально-вирусные инфекции — у 5 (12,5%).

В группе «норма» при отсутствии клинической симптоматики почти у половины женщин — у 9 (40,9%) были обнаружены облигатные патогены: вирусы — у 7 (31,8%), бактерии и простейшие — у 1 (4,5%), сочетание вирусов и бактерий — у 1 (4,5%). Частота выявления облигатных патогенов в группах «патология», «серая зона» и «норма» не имела статистически значимых различий, что свидетельствует о целесообразности комплексного лабораторного обследования на инфекции, передаваемые половым путем, вне зависимости от степени выраженности клинической симптоматики. Особого внимания заслуживают женщины, планирующие беременность или с предстоящими хирургическими вмешательствами.

Установлено, что при обнаружении облигатных патогенов во влагалище они в 32,5% ($n = 40$) случаев выявлялись и в других отделах мочеполовой системы (уретра, цервикальный канал шейки матки, ампула прямой кишки). Одновременное выявление инфекционных агентов или их отсутствие в отделяемом влагалища и в других отделах мочеполовой системы регистрировалось в 74,8% ($n = 92$) наблюдений. Особого внимания заслуживают пациентки — 31 (25,2%), у которых при отсутствии инфекционного агента в отделяемом влагалища последний был выявлен в уретре и/или цервикальном канале шейки матки, и/или ампуле прямой кишки. Данный факт свидетельствует о необходимости исследова-

ния отделяемого всех возможных отделов инфицирования мочеполовой системы, в противном случае почти у 1/4 женщин — у 31 (25,2%) инфекционный агент не будет обнаружен и соответственно пациентка не получит своевременного лечения с учетом топика инфицирования. В результате больной может быть поставлен некорректный диагноз рецидивирующего инфекционно-воспалительного процесса, в то время как у нее в действительности сохраняется резервуар инфекции, поскольку не проведена полноценная санация.

Практически аналогичные результаты мы получили при изучении качественного и количественного состава биоты урогенитального тракта женщин с помощью тест-системы «Фемофлор» (НПФ «ДНК-Технология»). При обследовании 86 женщин с урогенитальными инфекциями, ассоциированными с условно-патогенной биотой, было обнаружено, что при выявлении дисбаланса в отделяемом влагалища он одновременно выявлялся в уретре и/или эндоцервикальном канале шейки матки у 62 (72,1%) женщин. Почти у 1/3 женщин — 24 (27,9%) дисбаланс выявлялся в уретре и/или эндоцервикальном канале шейки матки при нормальных количественно-качественных показателях биоты во влагалище, что в свою очередь также свидетельствует о необходимости лабораторного обследования всех возможных отделов инфицирования.

При микроскопическом исследовании в группе «патология» лейкоцитоз был выявлен у 34 (55,7%) женщин, снижение количества морфотипов лактобактерий — у 38 (62,3%), обильное количество коккобациллярной биоты — у 41 (67,2%), наличие ключевых клеток у 6 (9,8%). Тест с 10% раствором КОН был положительным в 10 (16,4%) случаях, а $pH > 4,5$ — в 55 (90,1%) случаях.

В группе «серая зона» при микроскопическом исследовании лейкоцитоз выявлен у 8 (20,0%) женщин, существенное снижение количества лактоморфотипов — у 21 (52,5%), значительное количество условно-патогенной биоты — у 23 (57,5%), ключевые клетки обнаружены у 3 (7,5%). Положительный тест с КОН зарегистрирован у 4 (10,0%) больных, $pH > 4,5$ — у 36 (90,0%) пациенток.

При микроскопическом исследовании в группе «норма» лейкоцитоз наблюдали у 1 (4,5%) женщины, значительное снижение количества морфотипов лактобактерий — у 9 (41,0%), обильное количество условно-патогенной биоты — у 14 (63,6%), ключевые клетки обнаружены — у 4 (18,2%). Положительный тест с КОН выявлен у 2 (9,1%) пациенток, $pH > 4,5$ — у 18 (81,2%).

По нашему мнению, наиболее информативными критериями дисбаланса биоты урогенитального тракта, ранжированными по уровню превалирования, являются: 1) снижение количества лактоморфотипов (незначительно или скудно); 2) повышение $pH > 4,5$; 3) увеличение количества коккобацилляр-

ной биоты (обильно, значительно); 4) наличие ключевых клеток более 20% в полях зрения.

Обращает на себя внимание тот факт, что при использовании метода культуральной диагностики в группе «серой зоны» рост условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых титрах был получен в 16,7% случаев, при этом в подавляющем большинстве случаев выделялись аэробные бактерии. В 83,3% случаев при наличии клинической симптоматики дисбаланса биоты уrogenитального тракта в культуре роста колоний микроорганизмов получено не было.

В группе «патология» при наличии субъективной и объективной клинической симптоматики условно-патогенные микроорганизмы были выделены в диагностически значимых титрах в 54,5% случаев, рост колоний отсутствовал — в 45,5%.

При использовании тест-системы «Фемофлор» дисбаланс биоты уrogenитального тракта был выявлен в группе «патология» в 99,4% случаев, в группе «серой зоны» — в 95%, в группе «нормы» — в 90,4%. Анализ этиологической структуры продемонстрировал превалирование смешанных форм дисбаланса (аэробно-анаэробных, бактериально-грибковых) — в 79,7% случаев, значительно реже регистрировался дисбаланс только аэробной (7,3%) или анаэробной этиологии (13,0%).

Очевидно, что выбор лекарственной терапии зависит от этиологической структуры дисбаланса биоты и степени его выраженности. При выявлении смешанного аэробно-анаэробного дисбаланса необходимо проводить терапию антибактериальными препаратами и 5-нитроимидазолами. При выявлении дисбаланса аэробной этиологии применяют антибактериальные средства, анаэробной — 5-нитроимидазолы, при бактериально-кандидозном дисбалансе назначают антибактериальные и/или 5-нитроимидазольные препараты в сочетании с антимикотиками.

Выводы

При использовании новой диагностической тест-системы «Фемофлор» дисбаланс биоты выявляется у 99,4% пациенток, имеющих клинические симптомы уrogenитальных заболеваний (группа «патология»). В группе женщин с «неясной» клинической симптоматикой, когда на основании стандартных клинико-лабораторных методов исследования не удается убедительно диагностировать наличие заболевания или отнести женщину к группе практически здоровых, применение тест-системы «Фемофлор» позволяет дифференцировать ранние стадии развития дисбаланса биоты и состояние физиологической нормы в каждом конкретном случае. Диагностика дисбаланса биоты уrogenитального тракта на ранних стадиях

способствует оптимизации и минимизации лекарственной терапии. Определение состояния физиологической нормы предупреждает необоснованное назначение лекарственных средств. Являясь высокочувствительным диагностическим инструментом, тест-система «Фемофлор» позволяет своевременно выявлять заболевание у женщин, не имеющих выраженных клинических симптомов уrogenитальных инфекций, относящих себя к группе практически здоровых и обращающихся в лечебные учреждения с профилактической целью. С помощью данной тест-системы удалось выявить облигатные патогенные микроорганизмы у 40,9% женщин, первоначально входивших в группу «норма» на основании стандартного клинико-лабораторного обследования.

Очевидно, наибольшее практическое значение применение тест-системы «Фемофлор» имеет в случаях стертого или бессимптомного течения уrogenитальных инфекций.

Кроме того, с помощью данной тест-системы появляется возможность одномоментного выявления полной этиологической структуры заболевания и соответственно назначения направленной этиотропной терапии.

Впервые в предложенный диагностический метод заложен критерий контроля получения клинического образца для исследования, что предупреждает ошибки клинической интерпретации результатов лабораторного исследования. Вопросы клинической интерпретации результатов, полученных с использованием тест-системы «Фемофлор», окончательно не решены и требуют дальнейших клинико-лабораторных сопоставлений.

Литература

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища // Клини. микробиол. и антимикр. химиотер. 2001. Т. 3 (2). С. 190—194.
2. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Практическая гинекология (Клинические лекции). 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2002. 720 с.
3. Липова Е.В. Эффективность местного лечения бактериального вагиноза и уrogenитального кандидоза натамицином (пимафуцином) // Пробл. мед. микол. 2003. Т. 5 (2). С. 53.
4. Липова Е.В., Витвицкая Ю.Г. Особенности клинического течения уrogenитальных инфекций у женщин на современном этапе // Вестн. последипл. мед. образов. 2009. Т. 1. С. 15—16.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника, лечение. М.: Триада-Х; 2001.
6. Федоров С.П. Проблема дисбиоза в гастроэнтерологической практике // РМЖ. 2006. Т. 8 (2). С. 85—89.
7. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Edgarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 189. P. 139—147.
8. Ness R.B., Hillier S.L., Kip K.E. et al. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease // Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 104. P. 1—9.
9. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке. М.: «Медицина». 1991.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ, ЗАЩИЩЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИОННОМ СОВЕТЕ Д 208.115.01 ПРИ ФГУ «ГНЦД РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ» НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК В ПЕРИОД 2007—2009 ГГ.

Н.К. ИВАНОВА, Л.В. НИКИТИНА, А.В. РЕЗАЙКИНА

Key lines of research and development works defended at thesis council D 208.115.01, Fgu gntsd rosmedtekhnologiy (state research center for dermatovenerology), for academic degrees of doctors and candidates of medical science in 2007—2009

N.K. IVANOVA, L.V. NIKITINA, A.V. REZAIKINA

Об авторах:

Н.К. Иванова — ведущий научный сотрудник, ученый секретарь диссертационного совета ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Л.В. Никитина — старший научный сотрудник научной части ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

А.В. Резайкина — ведущий научный сотрудник, отделение клинической иммунологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Тематика диссертаций включает научные исследования по изучению различных аспектов профилактики, клиники, диагностики, лечения, прогнозирования течения хронических дерматозов, новообразований кожи, урогенитальных инфекций, сифилиса. Защищены докторские диссертации с решением проблем организационной направленности в дерматовенерологии.

Анализ количества защищенных диссертаций в 2007—2009 гг. показывает отсутствие снижения методического уровня и научно-практической значимости выполненных работ.

Ключевые слова: диссертационный совет, защищенные диссертации, тематика.

The subjects of the theses include studies of different prevention, clinics, diagnostics, treatment and forecasting aspects of chronic dermatoses, skin tumors, urogenital infections and syphilis. Doctoral theses solving problems related to the organization of works in dermatovenerology were defended.

According to the analysis of the theses defended in 2007—2009, the methodic level as well as scientific and practical value of the works remain to be high.

Key words: thesis council, defended theses, subjects.

Диссертационный совет Д208.115.01 утвержден при ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва, приказом Рособнадзора от 05. 10. 2007 г. № 2048—1156.

В связи с распоряжением Правительства от 27. 12. 2007 г. № 1896 ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий» был переименован в ФГУ «Го-

сударственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», в связи с чем совет переименован в совет по защите докторских и кандидатских диссертаций при ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи».

Диссертационному совету разрешено принимать к защите диссертации по специальности 14.00.11 — кожные и венерические болезни, по медицинским наукам.

В своей деятельности диссертационный совет руководствуется Конституцией Российской Федерации, федеральными конституционными закона-

ми, федеральными законами, указами и распоряжениями Президента Российской Федерации, постановлениями и распоряжениями Правительства Российской Федерации, приказами Министерства образования и науки Российской Федерации, решениями Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки, решениями Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации и Положением о совете по защите докторских и кандидатских диссертаций, утвержденным приказом Минобрнауки России от 9 января 2007 г. № 2.

Диссертационный совет Д 208.115.01 несет ответственность за качество и объективность экспертизы диссертаций, за обоснованность принимаемых решений и обеспечивает высокий уровень требований при определении соответствия диссертаций критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 30 января 2002 г. № 74 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2002, № 6, ст. 580; 2003, № 33, ст. 3278; 2006, № 18, ст. 1997).

В таблице представлено количество защищенных диссертаций в 2007—2008 г. на совете Д 208.115.01 при ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий». Как видно из таблицы, несмотря на колебания количества диссертаций по отдельным годам, тенденция к значительному изменению их количества отсутствует, что свидетельствует о нарастании интеллектуального потенциала дерматовенерологов вопреки всем экономическим трудностям и на кажущиеся непреодолимые трудности написания медицинской диссертации.

Количество защищенных диссертаций на совете Д 208.115.01 при ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий»

Диссертации	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Всего	13	10	16
Докторские	6	2	7
Кандидатские	7	8	9

Среди докторских диссертаций, защищенных в 2007 г., особый интерес представляют работы: Н.П. Евстигнеевой «Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация ранней диагностики и профилактики онкогенеза», выполненная в ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», Т.Г. Рукша «Клинико-морфофункциональное исследование интенсивности апоптоза и экспрессии периферического бензодиазепинового рецептора при злокачественных новообразованиях кожи», выполненная в ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская ака-

демия», и З.Р. Хисматуллиной «Зооантропонозная трихофития в Республике Башкортостан (этиология, клиника, диагностика, лечение)», выполненная в ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет».

Н.П. Евстигнеевой впервые методом молекулярного генотипирования установлены региональные особенности распространения различных генотипов вируса папилломы человека — достоверное преобладание генотипов 16 и 35. Результаты исследования позволили автору разработать клинико-лабораторные критерии дифференцированной тактики ведения и диспансерного наблюдения пациентов с урогенитальной папилломавирусной инфекцией.

В докторской диссертации Т.Г. Рукша рассмотрены особенности уровня внутриклеточного белка — периферического бензодиазепинового рецептора в коже у больных со злокачественными новообразованиями кожи по сравнению со здоровыми людьми и больными распространенным псориазом в стадии прогрессирования заболевания. Т.Г. Рукша установила снижение уровня этого белка в коже у больных базально-клеточным раком. С учетом наличия корреляционной связи между экспрессией периферического бензодиазепинового рецептора и интенсивностью клеточной пролиферации при базально-клеточном раке кожи автор рекомендует использовать исследуемый белок в качестве маркера интенсивности клеточной пролиферации у больных базально-клеточным раком при диагностике, профилактике рецидивов заболевания, оценке эффективности проводимой терапии.

Докторская диссертация З.Р. Хисматуллиной посвящена разработке метода диагностики и комплексной терапии больных зооантропонозной трихофитией с учетом состояния микрофлоры кишечника и иммунной системы. Автором разработан комплексный метод лечения больных зооантропонозной трихофитией с использованием антимикотика системного действия (гризеофульвин), пробиотика «Бактиспорин» и препарата для наружного применения при нагноительной форме поражения «Дальцекс-трипсин», способствующий нормализации микробиотоза кишечника и сокращению сроков разрешения клинических проявлений микоза. Для ранней оценки эффективности проводимой терапии З.Р. Хисматуллиной предложено определение фагоцитарной активности нейтрофилов из очага воспаления на 10-й день лечения.

В двух других докторских диссертациях, защищенных в 2008 г., разработаны методы прогнозирования при псориазе и урогенитальном хламидиозе: И.А. Клейменова «Клинико-патогенетическая роль структурно-функциональной организации плазматических мембран при псориазе», выполнена в ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический

институт Росздрава»; С.В. Кошкин «Урогенитальный хламидиоз: клиничко-иммунологическая характеристика, иммуногенетические маркеры, вопросы прогноза и лечения», выполнена в ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия Росздрава» и ФГУ «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Росмедтехнологий».

Из семи докторских диссертаций, защищенных в 2009 г., одна посвящена преимущественно оценке эффективности терапии: Д.В. Прошутинская «Состояние меланогенеза и иммунные процессы в коже больных витилиго, оценка эффективности терапии узкополосным ультрафиолетовым излучением диапазона 304—313 нм», которая выполнена в отделе дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий»; две — новым методом исследования, диагностики, лечения и оценки его эффективности: Н.В. Махнева «Клиничко-морфологические и иммунологические аспекты в ранней диагностике и лечении аутоиммунных буллезных дерматозов», выполнена в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГУ «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского» и лаборатории трансплантационной иммунологии ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий» и А.В. Резайкин «Комплексное ультразвуковое исследование для обеспечения лечебно-диагностического процесса в практике дерматовенеролога (клиничко-ультразвуковое исследование)». В остальных четырех докторских диссертациях отражены вопросы организации оказания специализированной дерматовенерологической помощи. Н.В. Зильберберг «Управление качеством медицинской помощи кожно-венерологических учреждений на основании рационального планирования ресурсного обеспечения и оптимизации профессиональной деятельности врачей-дерматовенерологов», выполнена в ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматологии и иммунопатологии Росмедтехнологий»; А.А. Мартынов «Современные подходы к управлению качеством дерматовенерологической помощи (на примере атопического дерматита)», выполнена в отделе дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» и на кафедре организации здравоохранения с курсом медицинской статистики и информатики факультета управления здравоохранением ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава»; М.Р. Рахматулина «Повышение качества оказания специализированной медицинской помощи детям с урогенитальными инфекциями», выполнена в отделе инфекций, передаваемых половым путем, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий»; С.В. Ротанов «Организация контроля качества современных серологических реакций для диагностики сифилиса», представлена на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполнена в отделении сифилидологии и от-

деле лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий».

Д.В. Прошутинская при изучении иммуногистохимическим и гистохимическим методами содержания и распределения в эпидермисе и дерме меланосомального белка Melan-A, меланинсодержащих клеток, основных субпопуляций Т-клеток — CD4+ и CD8+ лимфоцитов, активированных CD25+ и HLA-DR+ клеток, а также CD1a+ и CD83+ дендритных клеток установила сниженное количество Melan-A + меланоцитов не только в зоне депигментации, но и в краевой зоне и в перифокальной нормально пигментированной коже. Выявила сохранение резидуальных меланоцитов и меланинсодержащих клеток в депигментированной коже у одной трети больных, активацию Т-клеточных иммунных реакций и повышенное содержание дендритных клеток в коже.

На основании полученных данных Д.В. Прошутинская разработала эффективные методы терапии больных витилиго узкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм и эксимерным лазерным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 308 нм, особенностью которых является проведение длительного курса лечения (40—100 процедур на курс), обосновала дифференцированный подход к их применению в зависимости от распространенности кожного процесса. Лечение предложенными методами способствует уменьшению активности течения заболевания и восстановлению пигментации кожи в очагах поражения.

Диссертационная работа А.В. Резайкина является «пионерской» в дерматовенерологии. При изучении активности воспалительного процесса в органах малого таза у мужчин с урогенитальными инфекциями диссертантом впервые выявлены нарушения венозной гемодинамики в простатическом сплетении. Установлена взаимосвязь характера нарушений венозного оттока и активности воспалительного процесса органов малого таза. Определены параметры доплеровского спектра венозного оттока, при которых показано дополнительное лабораторное исследование.

После проведения нагрузочной пробы больным, страдающим ониомикозом, с помощью дуплексного сканирования выявлены скрытые нарушения реактивности дистального артериального микроциркуляторного русла нижних конечностей. Установлено, что применение «телевой подушки» позволяет использовать многофункциональную ультразвуковую аппаратуру с датчиком 6—12 МГц для дифференциальной диагностики новообразований кожи, так как имеется возможность определить глубину инвазии и характер границ опухоли.

Диссертантом разработан клиничко-диагностический алгоритм взаимодействий дерматовенероло-

лога и врача ультразвуковой диагностики, показателями эффективности которого явилось совпадение параметров ультразвуковой диагностики, эффективности лечения с результатами клинико-лабораторных методов исследования.

Н.В. Зильберберг получила новые данные о частоте и нозологической структуре случаев ежегодной госпитализации больных дерматозами за девятилетний период. Разработан принцип планирования ресурсного обеспечения стационарного этапа дерматовенерологической помощи, научная новизна которого заключается в персонифицированном учете всех необходимых затрат на выполнение стандартов оказания специализированной медицинской помощи. Разработана программа расчета объема и планирования не прямых материальных и трудовых затрат на оказание медицинских услуг дерматовенерологического профиля, зарегистрированная в Государственном реестре программ для ЭВМ (свидетельство № 2008613975 от 20. 08. 2008 г.).

Н.В. Зильберберг впервые предложила способ оценки эффективности работы кожно-венерологических учреждений, новизна которого заключается в расчете интегрального показателя на основании комплексного использования разработанных автором групп индикаторов качества. Внедрение предложенного способа в практику позволило объективизировать сравнительный анализ эффективности различных моделей функционирования кожно-венерологических учреждений в регионах России.

М.Р. Рахматулина установила повышенную частоту выявления хламидийной и папилломавирусной инфекций в популяционной группе от 15 до 18 лет, при этом наиболее уязвимыми в отношении инфицирования явились социальные группы — воспитанники приютов и беспризорные подростки.

У учащихся школ и вузов, в отличие от подростков других социальных групп, независимо от наличия или отсутствия возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, наблюдались показатели, соответствующие нормоценозу, а массивная микробная обсемененность условно-патогенной микрофлорой в ассоциации с возбудителями инфекций, передаваемых половым путем, выявленная у социально неадаптированных подростков, обусловленная длительностью заболевания, влияла на степень тяжести воспалительного процесса.

При изучении показателей антибиотикочувствительности *N. gonorrhoeae* у детей в различных регионах Российской Федерации М.Р. Рахматулина впервые обнаружила возрастные и региональные различия в частоте выявления умеренно резистентных и резистентных штаммов возбудителя, их серотипов, а также уровне антибиотикорезистентности инфекционного агента.

В результате изучения психического статуса детей, обратившихся в подростковый специализиро-

ванный центр, М.Р. Рахматулина впервые выявила психические особенности подростков различных социальных групп, установила наиболее выраженный уровень дистресса и широкий диапазон психопатологической симптоматики в группе воспитанников приютов и беспризорных подростков, проецирующийся в форме агрессии, негативизма и недоверия к лицам старшего возраста, что диктует необходимость разработки новых форм профилактической деятельности и привлечения психологов к обследованию подростков с инфекциями, передаваемыми половым путем.

М.Р. Рахматулиной установлена существенная роль уровня информированности подростков различных социальных групп по вопросам профилактики инфекций, передаваемых половым путем. При этом наименее информированными являются подростки — воспитанники детских домов и приютов, а наиболее высокий уровень информированности выявлен у учащихся школ и вузов. Существенную роль для получения информации, а также знакомств большинство социально адаптированных подростков отводят компьютерной сети Интернет и сервисам знакомств с помощью мобильных телефонов.

М.Р. Рахматулина впервые разработала модель подросткового специализированного центра профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, которая внедрена в практику работы кожно-венерологических учреждений 35 субъектов Российской Федерации.

Детальный анализ практических рекомендаций, приведенных в докторских диссертациях, показывает их конкретность, и, по сути, они являются готовыми медицинскими технологиями, многие из них реализованы в приказах и стандартах оказания медицинской помощи больным дерматозами и инфекциями, передаваемыми половым путем.

Тематика кандидатских диссертаций включает научные исследования по изучению различных аспектов профилактики, клиники, диагностики, лечения, прогнозирования течения хронических дерматозов, новообразований кожи, урогенитальных инфекций, сифилиса. Кандидатские диссертации, защищенные в 2007—2009 гг., выполнены в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», ФГУ «Нижегородский НИКВИ Росздрава», ГУ «Городская клиническая больница № 14 им. В.Г.Короленко» Департамента Москвы, ГОУ ВПО «Северный государственный университет Росздрава», ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава», ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава», ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава», ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Росздрава», ГОУ ВПО «Саратовская медицинская академия Росздрава».

Среди защищенных работ в 2007—2009 гг., выполненных на высоком методическом уровне и имеющих важное научно-практическое значение, можно отметить кандидатские диссертации А.К. Александровой, И.В. Кравцовой, К.И. Плаховой, Е.В. Шibaевой, Ю.И. Матушевой, О.В. Молчановой, А.Я. Шульман, И.А. Балтер, И.А. Нечаевой, И.М. Канаузовой, Вл.В. Дубенского.

Результаты исследования, изложенные в кандидатских диссертациях, явились основными источниками решения задач по улучшению качества диагностики, профилактики и лечения больных

с заболеваниями кожи и инфекциями, передаваемыми половым путем. В диссертациях были реализованы цели и задачи по разработке целесообразных и патогенетически обоснованных методов лечения, оптимизации диагностики.

Таким образом, научно-практические результаты, полученные в ходе выполнения диссертационных работ, направлены на создание концептуальной модели диагностики, профилактики, лечения и организации оказания медицинской помощи больным хроническими дерматозами и урогенитальными инфекциями.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УЗКОПОЛОСНОЙ СРЕДНЕВОЛНОВОЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ТЕРАПИИ 311 НМ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

А.Л. БАКУЛЕВ, Н.А. СЛЕСАРЕНКО, А.Н. ПЛАТОНОВА, И.А. ИГОНИНА, К.А. КУЛЯЕВ

Efficiency of using a narrow-band 311 nm mid-wavelength ultraviolet therapy at atopic dermatitis in children

A.L. BAKULEV, N.A. SLESARENKO, A.N. PLATONOVA, I.A. IGONINA, K.A. KULYAYEV

Об авторах:

А.Л. Бакулев — кафедра кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Росздрава, профессор

Н.А. Слесаренко — зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Росздрава, профессор

А.Н. Платонова — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Росздрава

И.А. Игонина — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Росздрава

К.А. Куляев — клинический ординатор кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Росздрава

Представлены результаты применения в комплексном лечении 79 детей, больных атопическим дерматитом, узкополосной средневолновой УФВ-терапии (311 нм). Курс лечения состоял из 15–20 процедур УФВ-терапии (311 нм) с максимальной разовой дозой облучения не более 0,15 Дж/см². Группа сравнения (35 больных) получала традиционную терапию с использованием стандартных доз и схем приема лекарственных препаратов и не отличалась от основной группы по возрасту больных, длительности и форме заболевания. Клиническую эффективность оценивали по динамике индексов SCORAD, ДИШС и ДДИКЖ. Установлена высокая эффективность узкополосной средневолновой УФВ-терапии (311 нм), о чем свидетельствует более раннее, чем в группе сравнения, уменьшение клинических симптомов, что подтверждалось уменьшением абсолютных величин индексов SCORAD, ДИШС ($p < 0,05$). В процессе терапии побочных явлений не наблюдали, лечение переносилось очень хорошо. Полученные результаты позволяют говорить о высокой эффективности и безопасности данного метода лечения атопического дерматита в детском и подростковом периодах заболевания.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, фототерапия.

The article presents the results of using a narrow-band mid-wavelength ultraviolet therapy (311 nm) in 79 children suffering from atopic dermatitis. The course of treatment comprised 15 to 20 sessions of ultraviolet therapy with the maximal dose of irradiation being not more than 0.15 J/cm². The control group (n=35) received traditional therapeutic treatment with the use of standard schemes of dosing and drug administration, and did not differ from the main group of patients in age, duration or form of the disease. Clinical efficacy of the therapy was estimated according to the SCORAD index, Dermatological Index of the Symptom Scale and Children's Dermatology Life Quality Index. The efficacy of the narrow-band mid-wavelength ultraviolet therapy (311 nm) turned out to be very high, which is confirmed by earlier reduction of clinical symptoms among patients from this group than in the control group. The latter fact was also confirmed by the reduction of absolute values of the SCORAD index and Dermatological Index of the Symptom Scale ($p < 0.05$). No side effects were observed in the course of treatment, and the treatment went well. These results are evidence of high efficacy and safety of this method for treatment of atopic dermatitis in children and teenagers.

Key words: atopic dermatitis; children; phototherapy

В основе атопического дерматита (АД) лежат генетически детерминированные иммунные нарушения, при которых наблюдается дисбаланс дифференцировки лимфоцитов на уровне Т-клеточных субпопуляций. Показано, что на ранних стадиях формирования очага воспаления при АД имеет ме-

сто экспансия Th2 с их характерным цитокиновым профилем, в то время как на поздних стадиях доминируют Th1. Оба эти клон стимулируются IgE-несущими и антигенраспознающими дендритными клетками, что, как полагают, приводит к сложному цитокиномедиаторному воздействию, вызывающему воспаление и зуд [3,7].

Нерациональное лечение АД различными лекарственными препаратами нередко приводит к существенной медикаментозной нагрузке, опас-

ности развития побочных реакций или непереносимости лекарственных средств, а также резистентности к проводимой терапии. В этой связи разработка эффективных методов немедикаментозного лечения больных АД представляется перспективной задачей [4,5,8,9].

Фототерапия довольно давно рассматривается в качестве одного из направлений лечения больных АД. В последнее время в фототерапии кожных болезней преимущественно применяют узкие спектры излучения, избирательно действующие на структуры кожи с менее выраженными побочными эффектами (например, УФВ-лучи узкого спектра 311 нм). УФ-излучение обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [10] и оказывает воздействие на кератиноциты и клетки иммунной системы, в частности функцию и содержание клеток Лангерганса [11].

Имеются данные, указывающие на клиническую эффективность и хорошую переносимость метода узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами АД и его благоприятное влияние на разрешение лимфоцитарных инфильтратов в коже [12]. Последние исследования показали, что излучение с длиной волны 311 нм дает максимальный терапевтический эффект при минимальном эритемогенном и фототоксичности [1,2,6].

Целью нашей работы явилось изучение клинической эффективности применения узкополосной средневолновой УФВ-терапии (311 нм) у детей, страдающих АД.

Материал и методы

Под наблюдением находились 114 детей в возрасте от 5 до 17 лет с диагнозом АД в стадии обострения. Длительность заболевания варьировала от 3 до 15 лет. Детский возрастной период заболевания зарегистрирован у 50 (43,8%) человек; подростковый — у 64 (56,2%). Фаза выраженных клинических проявлений дерматоза установлена в 89 (78%) случаях; умеренных клинических проявлений — в 25 (22%). Эритематосквамозная клиническая форма заболевания констатирована у 33 (29%) пациентов; эритематосквамозная с лихенификацией — у 32 (28%); лихеноидная — у 28 (24,6%); пруригоподобная — у 21 (18,4%). Поражение кожи носило диффузный характер в 60 (52,6%) случаях; распространенный — в 51 (44,7%). У 3 (2,7%) больных наблюдали универсальный процесс по типу эритродермии.

Среди осложнений заболевания у 18 (15,8%) больных отмечали пиодермию, у 7 (6,1%) — кандидоз.

Клиническая эффективность лечения оценивалась до и после окончания лечения по трем индексам: SCORAD (стандартная шкала тяжести и распространенности кожного процесса), ДИШС (дерматологический индекс шкалы симптомов)

и ДДИКЖ (детский дерматологический индекс качества жизни), величину которых выражали в баллах [11]. Показатель SCORAD в среднем составил $44,21 \pm 0,48$ балла, что соответствовало средней степени тяжести заболевания. ДИШС определялся по 9 основным клиническим проявлениям заболевания: эритема, отёк, мокнутие, лихенификация, папулы, сухость, шелушение, трещины, зуд, оцениваемым по 4-балльной шкале, после чего рассчитывалась сумма всех показателей [3]. У наблюдавшихся больных ДИШС составил $19,32 \pm 0,18$ балла; ДДИКЖ — соответственно $18,84 \pm 0,17$ балла.

Среди наблюдавшихся детей с АД 79 больных получали УФВ-терапию с длиной волны 311 нм (фотокабина Waldmann 7001K, Германия) в составе комплексного, включающего лечение (гипосенсибилизирующие и ферментные препараты; наружно — смягчающие средства). Начальная разовая доза УФВ-излучения составляла $0,01—0,02$ Дж/см². Каждые последующие 1—3 сеанса разовую дозу облучения увеличивали на $0,01—0,02$ Дж/см². Максимальное значение разовой дозы облучения составляло не более $0,15$ Дж/см². На курс лечения — 15—20 процедур.

Группу сравнения составили 35 человек, лечение которых проводили традиционными средствами с использованием стандартных доз и схем приема лекарственных препаратов. Группа сравнения не отличалась от основной группы по возрасту больных, длительности и форме заболевания.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных компьютерных программ «Med_Stat©» (версия 8.0). Использовали параметрический математический критерий — *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В процессе лечения у пациентов, получавших комплексную терапию с включением УФВ-терапии 311 нм, наблюдали более раннее, чем в группе сравнения, отчетливое уменьшение клинических симптомов АД в виде снижения интенсивности зуда, регресса эритемы, инфильтрации, лихенификации, уплощения и разрешения папул (рис. 1—3), что подтверждалось статистически достоверным уменьшением абсолютных величин индексов SCORAD, ДИШС (см. таблицу). О позитивном влиянии УФВ-терапии 311 нм на качество жизни больных АД в составе комплексного лечения указывает статистически значимая динамика величины ДДИКЖ в данной группе.

Отдаленные результаты прослежены нами у 109 детей в сроки до 1,5 лет. В группе пациентов, получавших УФВ-терапию 311 нм, у 58 (53,2%) человек очередное обострение АД наступило в значительно более поздние сроки, чем в группе сравнения. У 21 (19,2%) ребенка в процессе динамического наблюдения отмечали стойкую полную ремиссию АД. Полученные данные указыва-

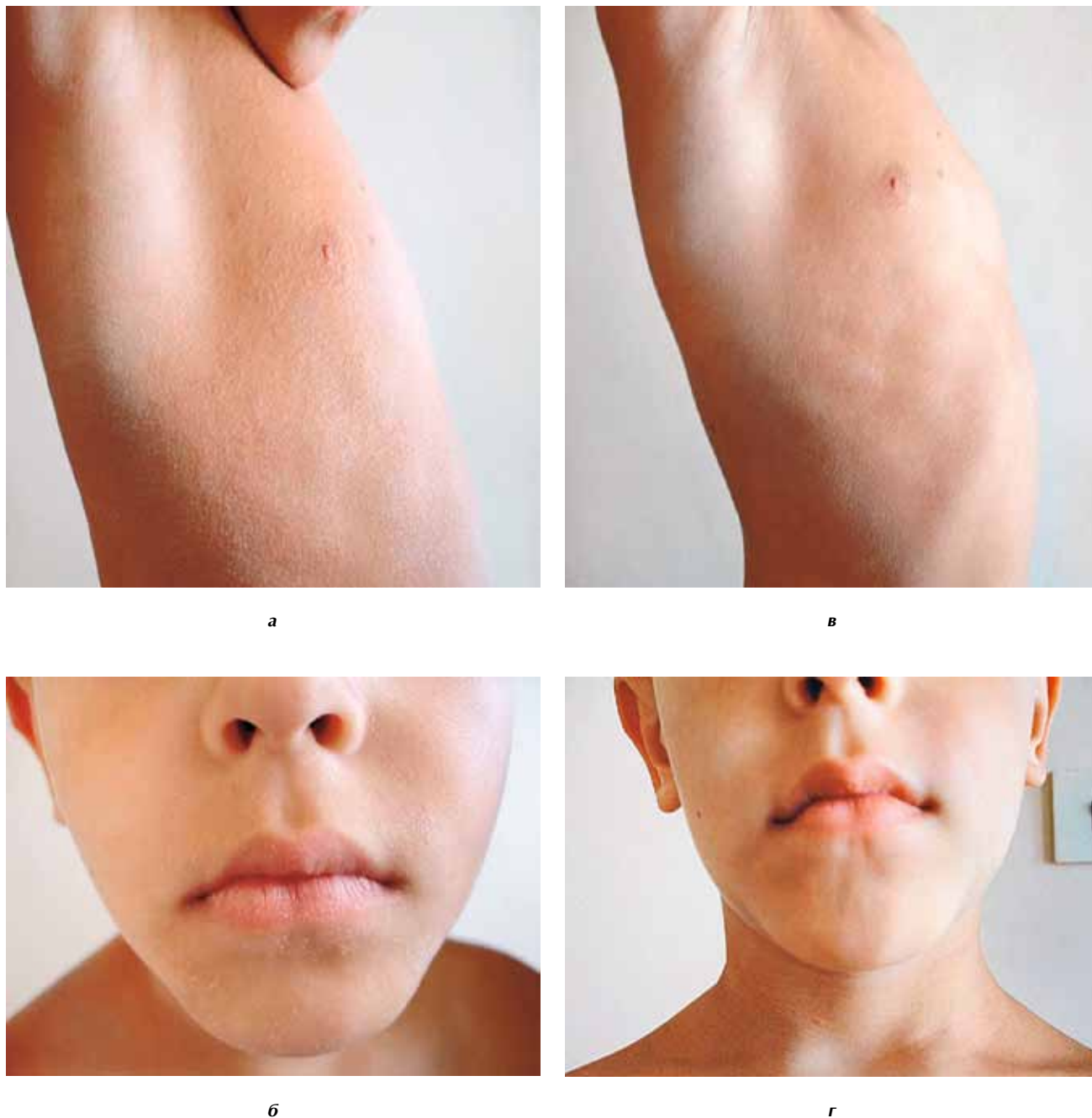


Рис. 1. Больной Д., 9 лет. Диагноз: atopический дерматит; детский возрастной период: фаза обострения. а, б — до лечения; в, г — после лечения

ют на способность УФВ-терапии 311 нм улучшать течение дерматоза у детей, увеличивая длительность периода ремиссии. Последнее обстоятельство представляется чрезвычайно важным, так как традиционная медикаментозная терапия в большинстве случаев позволяет добиться непродолжительного терапевтического эффекта и тре-

бует регулярного применения медикаментозных препаратов даже в стадии ремиссии.

В процессе лечения с использованием УФВ-терапии 311 нм побочных явлений не наблюдали, профиль безопасности в целом оценили как «очень хорошо».



а



б



в



г

Рис. 2. Больная С., 9 лет. Диагноз: атопический дерматит; детский возрастной период; фаза обострения: а, б — до лечения; в, г — после лечения

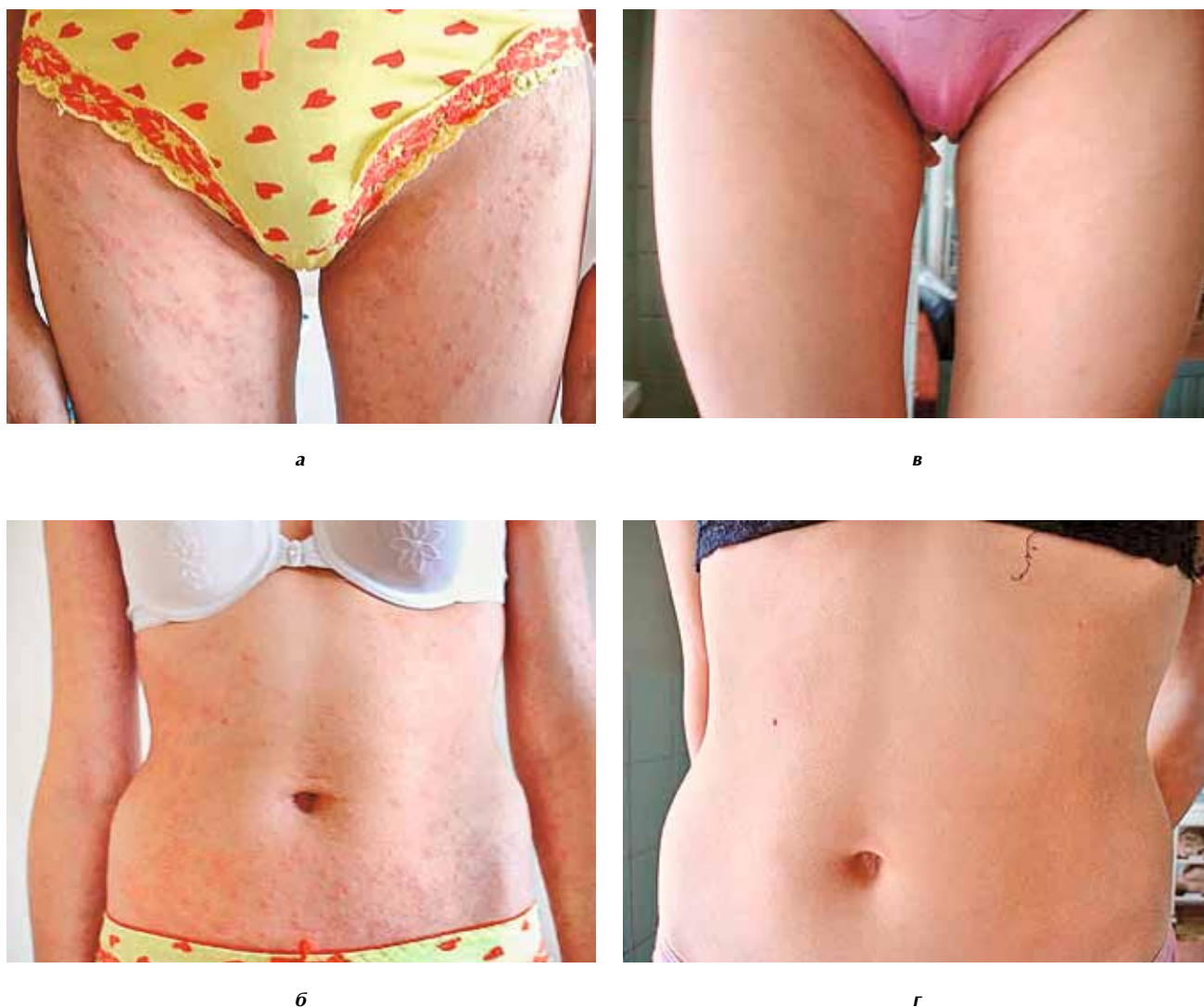


Рис. 3. Больная К., 10 лет. Диагноз: atopический дерматит; детский возрастной период: фаза обострения. а, б — до лечения; в, г — после лечения

Таблица

Величина индексов SCORAD, ДИШС, ДДИКЖ до и после лечения больных АД (в баллах; $M \pm m$)

Дерматологический индекс	УФВ-терапия 311 нм ($n = 79$)	p_1	Традиционная терапия ($n = 35$)	p_1	p_2
SCORAD	$48,91 \pm 0,39$ $9,42 \pm 0,41$	$<0,025$	$41,63 \pm 0,32$ $14,34 \pm 0,59$	$<0,05$	$<0,01$
ДИШС	$21,33 \pm 0,18$ $3,11 \pm 0,04$	$<0,005$	$20,16 \pm 0,16$ $5,92 \pm 0,06$	$<0,05$	$<0,05$
ДДИКЖ	$19,32 \pm 0,15$ $2,83 \pm 0,14$	$<0,01$	$17,71 \pm 0,16$ $3,21 \pm 0,18$	$<0,05$	$<0,025$

Примечание. В числителе — показатель до лечения; в знаменателе — показатель после лечения; p_1 — достоверность различий показателей до и после лечения; p_2 — достоверность различий показателей после лечения в разных группах пациентов.

Выводы

УФВ-терапия 311 нм является высокоэффективным и безопасным методом лечения АД в детском и подростковом периодах заболевания. Курсовое применение УФВ-излучения 311 нм не только способствует достижению отчетливого клинического эффекта в виде регресса высыпаний на коже и значительного улучшения качества жизни больных, но и модулирует естественное течение АД у детей.

Литература

1. Богдельникова А. Е., Олисова О. Ю., Владимиров В. В., Микрюков А. В. Лечение больных атопическим дерматитом УФ-лучами 311 нм//Росс. журн. кожн. и венерич. болезней. 2007. Т. 2. С. 30 — 34.
2. Богдельникова А. Е., Олисова О. Ю., Владимиров В. В., Микрюков А. В. Комплексное лечение больных атопическим дерматитом с применением селективной фототерапии 311 нм и комплекса средств лечебной косметики//Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2006. Т. 12. С. 20 — 22.
3. Кочергин Н. Г. Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии//Русс. мед. журн. 2004. Т. 12 (18). С. 1076—1081.
4. Марзеева Г. И., Кирсанова М. М. Заболевания кожи. Справочник по физиотерапии. М., Медицина, 1992. 445 с.
5. Потекаев Н. С., Севидова Л. Ю., Кочергин Н. Г. и др. Атопический дерматит, основные аспекты патогенеза, клиники и немедикаментозной терапии. Метод. рекомендации. М., 1995; 14 с.
6. Рыгзынова Т. Б. Ближайшие результаты средне- и длинноволновой ультрафиолетовой терапии больных атопическим дерматитом//Вестн. дерматол. и венерол. 2006. Т. 3. С. 16—17.
7. Скрипкин Ю. К., Дворников А. С., Круглова Л. С., Скрипкина П. А. Современный взгляд на патогенетическую терапию атопического дерматита//Вестн. дерматол. и венерол. 2006. Т. 4. С. 36—39.
8. Улащик В. С., Лукомский И. В. Общая физиотерапия: Учебник. Минск, 2003. С. 75—393.
9. Хайтов Р. И., Кубанова А. А. и др. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. М., 2002. С. 112—250.
10. Krutmann J, Morita A. Mechanism of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy//J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 1999. Vol. 4 (1). P. 70—72.
11. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system//Brit. J. Dermatol. 1999. Vol. 140. P. 995—1009.
12. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index//Dermatology. 1993. Vol. 186. P. 23—31.
13. Karvonen J, Ilonen J. The effect of PUVA or UVB treatment on the PHA responsiveness of peripheral lymphocytes in vivo//Arch. Dermatol. Res. 1983. Vol. 275 (4). P. 261—262.

О ЛИНЕАРНОМ IgA/IgG БУЛЛЕЗНОМ ДЕРМАТОЗЕ

А.В. САМЦОВ, И.Э. БЕЛОУСОВА

About linear IgA/IgG bullous dermatosis

A. V. SAMTSOV, I. E. BELOUSOVA

Об авторах:

А.В. Самцов — начальник кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург, д.м.н., профессор

И.Э. Белоусова — доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург

Представлено описание случая линейного IgA/IgG буллезного дерматоза. Обсуждаются вопросы классификационной принадлежности, клинические, гистологические и иммунопатологические признаки данного заболевания.

Ключевые слова: линейный IgA/IgG буллезный дерматоз, антиген буллезного пемфигоида BP230, буллезный пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз, герпетиформный дерматит Дюринга.

A case study of linear IgA/IgG bullous dermatosis has been described, and issues related to classification as well as clinical, histological and immunopathological signs of the disease have been discussed.

Key words: linear IgA/IgG bullous dermatosis, bullous pemphigoid antigen (BP230) bullous pemphigoid, acquired bullous epidermolysis, dermatitis herpetiformis or Dühring's disease.

Линейный IgA буллезный дерматоз — приобретенное субэпидермальное буллезное заболевание кожи и/или слизистых, характеризующееся гомогенным линейным отложением IgA вдоль базальной мембраны [1—4]. Хронический буллезный дерматоз у детей и линейный IgA буллезный дерматоз у взрослых в настоящее время рассматриваются как клинические формы одного и того же заболевания с идентичными иммунопатологическими признаками [4].

В 1979 г. T. Chorzelski и соавт. описали линейный IgA буллезный дерматоз у взрослых как самостоятельное заболевание, отделив его от герпетиформного дерматита Дюринга [5]. Позднее было обнаружено, что у больных с линейным IgA дерматозом отсутствуют антитела к эндомизиуму и глютеночувствительная энтеропатия [6].

В 1981 г. S. Miyagawa и соавт. обнаружили у больного с хроническим буллезным дерматозом циркулирующие IgA и IgG антитела к антигенам базальной мембраны. При прямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) было выявлено линейное отложение IgA, IgG и C3 компонента комплемента вдоль базальной мембраны в клинически неизменной коже. При ультраструктурном исследовании уровень полости находился ниже базальной мембраны. Авторами было высказано предполо-

жение о существовании группы буллезных дерматозов с перекрестными иммунологическими признаками буллезного пемфигоида и линейного IgA дерматоза [7].

Дальнейшие исследования показали, что одновременное отложение IgA и IgG может обнаруживаться у больных с линейным IgA буллезным дерматозом в 30—45% случаев, IgA и C3 компонента комплемента — в 18,5—33% [8, 9].

В 1995 г. L. Chan и соавт. провели обследование группы пациентов с типичным линейным IgA дерматозом, у которых было выявлено одновременное отложение IgA и IgG вдоль базальной мембраны. У всех больных были обнаружены циркулирующие IgA и IgG антитела к антигену линейного IgA дерматоза молекулярной массой 97 кД, локализовавшемуся на уровне светлой пластинки базальной мембраны. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что линейный IgA буллезный дерматоз включает в себя вариант с наличием в крови циркулирующих IgA и IgG антителами [10].

В дальнейшем некоторые авторы стали выделять линейный IgA/IgG буллезный дерматоз в качестве самостоятельного заболевания, определив его как приобретенный субэпидермальный аутоиммунный буллезный дерматоз кожи и/или слизистых, характеризующийся линейными отложениями IgA и IgG вдоль базальной мембраны [11, 12]. В патогенезе заболевания ведущую роль играют IgA и IgG аутоантитела к различным антигенам, из которых наиболее часто встречается антиген буллезного пемфигои-

да ВР230 [13—15], реже — 120 кД протеин (LAD-1) [12, 16] и 97 кД протеин (ладинин) [17, 18]. Циркулирующие IgA и IgG антитела обнаруживаются у таких пациентов только в 15—20% случаев [19].

Клиническая картина при линейном IgA/IgG дерматозе не имеет существенных отличий от линейного IgA дерматоза и может напоминать буллезный пемфигоид, герпетиформный дерматит Дюринга и другие буллезные дерматозы [9, 20, 21]. Нередко высыпания имеют кольцевидную форму, пузыри чаще образуются на коже туловища и конечностей [22]. Поражение слизистых отмечается в 70% случаях и может проявляться эрозиями ротовой полости и рубцующимися изменениями конъюнктивы, характерными для рубцующегося пемфигоида [3].

В литературе описаны два основных варианта гистологической картины линейного IgA и IgA/IgG дерматоза: при первом гистологические симптомы напоминают герпетиформный дерматит Дюринга с микроабсцессами в сосочках дермы [20], при втором — буллезный пемфигоид с доминированием эозинофильных лейкоцитов в воспалительном инфильтрате [3].

В связи с отсутствием в отечественной литературе работ, описывающих линейный IgA/IgG буллезный дерматоз, приводим наше собственное наблюдение.

Больной М., 39 лет, поступил в клинику кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии с жалобами на распространенные высыпания, сопровождавшиеся умеренным зудом. Заболевание началось около 6 мес. назад с появления в области кожи левой половины грудной клетки гирляндообразных слегка отечных эритематозных пятен, на фоне которых через неделю стали появляться пузыри диаметром от 0,3 до 1 см. В дальнейшем

высыпания распространились на кожу лица, ушных раковин, волосистой части головы и туловища, новые полостные элементы возникали как на фоне эритемы, так и на здоровой коже.

При осмотре на коже левой половины грудной клетки и правого плеча имелись отечные эритематозные пятна округлой и гирляндообразной формы с расположенными на их поверхности пузырями диаметром от 0,2 до 0,5 см (рис. 1, 2). На коже правой щеки и ушных раковин пузыри располагались на фоне неизменной кожи. Общее состояние больного было удовлетворительным. При обследовании лабораторные показатели были в пределах нормы, периферические лимфатические узлы не пальпировались, размеры печени и селезенки при физикальном осмотре были не увеличены.

Больному была выполнена диагностическая биопсия кожи с захватом пузыря на коже левой половины грудной клетки. При гистологическом исследовании обнаружены субэпидермальные полости с микроабсцессами в сосочках дермы, содержащими преимущественно нейтрофильные лейкоциты с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов (рис. 3). В сосочковой части дермы вдоль базальной мембраны выявлялся инфильтрат из нейтрофильных лейкоцитов (рис. 4). Сосуды поверхностной сети были расширены, окружены лимфогистиоцитарными инфильтратами.

При прямой РИФ вдоль базальной мембраны обнаружены линейные отложения IgA (2+), IgG (1+), С3 компонента комплемента (1+). При непрямой РИФ циркулирующие IgA и IgG аутоантитела не выявлены.

На основании данных клинической картины, гистологического и иммунофлюоресцентного исследований больному был поставлен диагноз: линейный IgA/IgG буллезный дерматоз.



Рис. 1. Отечное эритематозное пятно округлой формы с расположенными на его поверхности пузырьком и корочками



Рис. 2. Отечное эритематозное пятно гирляндообразной формы с расположенными на его поверхности мелкими пузырями

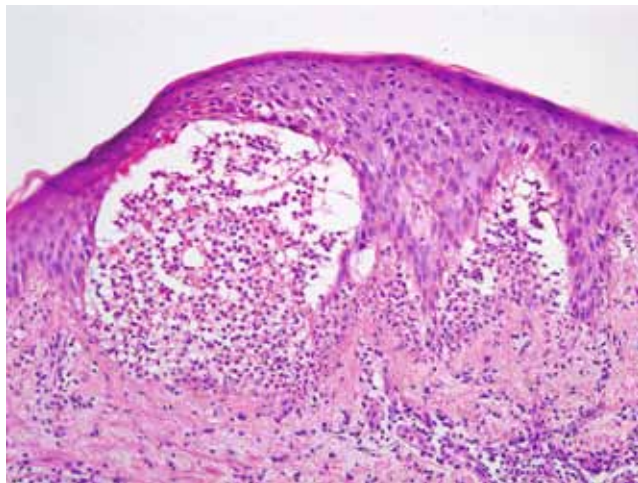


Рис. 3. Субэпидермальные полости с микроабсцессами в сосочках дермы, содержащими преимущественно нейтрофильные лейкоциты с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

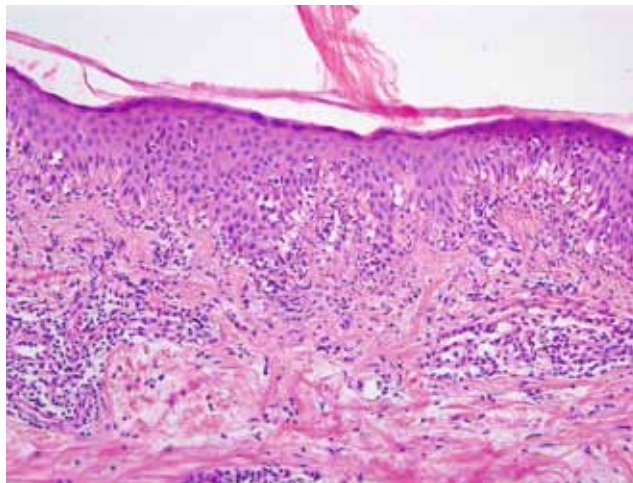


Рис. 4. Инфильтрат из нейтрофильных лейкоцитов, расположенный в сосочковом слое дермы вдоль базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

В течение нескольких дней после поступления в клинику клиническая картина изменилась — у пациента значительно увеличилось количество эритематозных пятен с мелкими пузырьками на поверхности, пятна располагались преимущественно в себорейных зонах (рис. 5).

Больному было назначено лечение сульфасалазином по 0,5 г 4 раза в день. Через неделю после начала лечения перестали появляться новые полостные элементы, через месяц все высыпания разрешились. Больной был выписан из клиники с рекомендациями продолжить прием сульфасалазина под наблюдением дерматолога по месту жительства.

По данным литературы, среди случаев линейного IgA буллезного дерматоза с одновременным отложением IgA и IgG вдоль базальной мембраны встречаются идиопатические и лекарственно-индуцированные варианты. У некоторых пациентов отмечалась связь начала заболевания с приемом каптоприла [23], диклофенака [24], фенитоина [25] и ванкомицина [26]. W. Plunkett и соавт., проанализировав все случаи лекарственно-индуцированных линейных IgA дерматозов, обнаружили, что только у 11% больных выявлялось одновременное отложение IgA и IgG вдоль базальной мембраны [27]. У нашего пациента не была выявлена связь заболевания с приемом лекарственных средств.

Клиническая картина в начале заболевания была типичной для линейного IgA буллезного дерматоза: отечные эритематозные пятна округлой и гирляндообразной формы с расположенными на их поверхности пузырьками, в дальнейшем высыпания стали локализоваться в себорейных зонах. Случай с аналогичной клинической картиной при ли-



Рис. 5. Сливающиеся эритематозные пятна с мелкими пузырьками на поверхности в себорейных зонах

нейном IgA буллезном дерматозе был также описан в литературе [28].

Обнаруженные в нашем случае гистологические изменения были практически полностью идентичны признакам, характерным для герпетического дерматита Дюринга, за исключением более распространенного инфильтрата из нейтрофильных лейкоцитов, располагавшегося вдоль базальной мембраны. По данным литературы, такое расположение инфильтрата чаще встречается при линейном IgA буллезном дерматозе [29].

Дифференциальная диагностика линейного IgA/IgG буллезного дерматоза с герпетическим дерматитом Дюринга только на основании клиниче-

ских и гистологических признаков нередко бывает невозможна и должна базироваться на результатах прямой РИФ.

Случаи линейного IgA буллезного дерматоза с одновременным отложением IgA и IgG вдоль базальной мембраны и наличием субэпидермальной полости с воспалительным инфильтратом могут вызывать определенные трудности при дифференциальной диагностике с буллезным пемфигоидом, рубцующим пемфигоидом и приобретенным буллезным эпидермолизом. Одни авторы предлагают классифицировать данные заболевания по тому иммуноглобулину, отложения которого вдоль базальной мембраны более выражены [30], другие — рассматривают линейный IgA буллезный дерматоз как заболевание с изолированным отложением IgA, все остальные случаи относят к буллезному пемфигоиду и приобретенному буллезному эпидермолизу [31]. С. Janninger и соавт. предлагают рассматривать линейный IgA дерматоз с наличием IgA и IgG антител как сочетание буллезного пемфигоида и линейного IgA буллезного дерматоза [32], также описаны случаи сочетания приобретенного буллезного эпидермолиза и линейного IgA буллезного дерматоза [33].

Сочетание в нашем случае клинической картины линейного IgA буллезного дерматоза, гистологической картины герпетического дерматита Дюринга с распространением инфильтрата вдоль базальной мембраны и одновременного линейного отложения IgA и IgG с доминированием IgA при прямой РИФ позволило нам трактовать данное заболевание как линейный IgA/IgG буллезный дерматоз.

На основании данных литературы и приведенного выше наблюдения можно предположить существование группы хронических буллезных дерматозов с одновременным отложением IgA и IgG вдоль базальной мембраны и перекрестными клиническими, гистологическими и иммунопатологическими признаками, что обуславливает разноречивые подходы к их классификации. Остается неясным, является ли линейный IgA/IgG буллезный дерматоз самостоятельным заболеванием, вариантом линейного IgA буллезного дерматоза или сочетанием буллезного пемфигоида с линейным IgA буллезным дерматозом.

В заключение следует отметить, что диагностика хронических буллезных дерматозов на современном этапе требует дальнейшего обобщения опыта с использованием иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов исследования.

Литература

- Smith E.P., Zone J.J. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis // *Dermatol. Clin.* 1993. Vol. 11. P. 511—526.
- Wojnarowska F., Bhogal B.S., Black M.M. Chronic bullous disease of childhood and linear IgA disease of adults are IgA1-mediated diseases // *Br. J. Dermatol.* 1994. Vol. 131. P. 201—204.
- Wojnarowska F., Marsden R.A., Bhogal B., Black M.M. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988. Vol. 19. P. 792—805.
- Wojnarowska F., Whitehead P., Leigh I.M., et al. Identification of the target antigen in chronic bullous disease of childhood and linear IgA disease of adults // *Br. J. Dermatol.* 1991. Vol. 124. P. 157—162.
- Chorzelski T., Jablonska S., Beutner E.H. Linear IgA bullous dermatosis // In: Beutner E.H., Chorzelski T., Bean S.F. (eds.) *Immunopathology of the skin*. New York: Wiley Medical. 1979. P. 315—323.
- Leonard J.N., Haffenden G.P., Ring N.P., et al. Linear IgA disease in adults // *Br. J. Dermatol.* 1982. Vol. 107. P. 301—316.
- Miyagawa S., Kiriya Y., Shirai T., et al. Chronic bullous disease with coexistent circulating IgG and IgA anti-basement membrane zone antibodies // *Arch. Dermatol.* 1981. Vol. 117. P. 349—353.
- Konig C., Eickert A., Scharfetter-Kochanek K., et al. Linear IgA bullous dermatosis induced by atorvastatin // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001. Vol. 44. P. 689—692.
- Wilson B.D., Beutner E.H., Kumar V., et al. Linear IgA bullous dermatosis. An immunologically defined disease // *Int. J. Dermatol.* 1985. Vol. 24. P. 569—574.
- Chan L.S., Traczyk T., Taylor T.B., et al. Linear IgA bullous dermatosis. Characterization of a subset of patients with concurrent IgA and IgG anti-basement membrane autoantibodies // *Arch. Dermatol.* 1995. Vol. 131. P. 1432—1437.
- Daneshpazhooh M., Shahdi M., Aghaeepoor M., et al. A comparative study of antibody titers of blister fluid and serum in patients with subepidermal immunobullous diseases // *Int. J. Dermatol.* 2004. Vol. 43. P. 348—351.
- Hertl M., Budinger L., Christophoridis S., et al. IgG and IgA antibodies in linear IgA/IgG bullous dermatosis target the ectodomain of bullous pemphigoid antigen 2 // *Br. J. Dermatol.* 1999. Vol. 140. P. 750—752.
- Olivry T., Dunston S.M., Fahey M., et al. Autoantibodies against the processed ectodomain of collagen XVII (BPAG2, BP180) define a canine homologue of linear IgA disease of humans // *Vet. Pathol.* 2000. Vol. 37. P. 302—309.
- Zillikens D. BP180 as the common autoantigen in blistering diseases with different clinical phenotypes // *Keio J. Med.* 2002. Vol. 51. P. 21—28.
- Zillikens D., Giudice G.J. BP180/type XVII collagen: its role in acquired and inherited disorders or the dermal-epidermal junction // *Arch. Dermatol. Res.* 1999. Vol. 291. P. 187—194.
- Marinkovich M.P., Taylor T.B., Keene D.R., et al. LAD-1, the linear IgA bullous dermatosis autoantigen, is a novel 120-kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 106. P. 734—738.
- Haftek M., Zone J.J., Taylor T.B., et al. Immunogold localization of the 97-kD antigen of linear IgA bullous dermatosis (LABD) detected with patients' sera // *J. Invest. Dermatol.* 1994. Vol. 103. P. 656—659.
- Ishiko A., Shimizu H., Masunaga T., et al. 97-kDa linear IgA bullous dermatosis (LAD) antigen localizes to the lamina lucida of the epidermal basement membrane // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 106. P. 739—743.
- Christophoridis S., Budinger L., Borradori L., et al. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis // *Br. J. Dermatol.* 2000. Vol. 143. P. 349—355.
- Mobacken H., Kastrup W., Ljunghall K., et al. Linear IgA dermatosis: a study of ten adult patients // *Acta Derm. Venereol.* 1983. Vol. 63. P. 123—128.
- Tanita Y., Masu S., Kato T., Tagami H. Linear IgA bullous dermatosis clinically simulating pemphigus vulgaris // *Arch. Dermatol.* 1986. Vol. 122. P. 246—248.
- Dippel E., Orfanos C.E., Zouboulis C. Linear IgA dermatosis presenting with erythema annulare centrifugum lesions: report of three cases in adults // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001. Vol. 15. P. 167—170.
- Friedman I.S., Rudikoff D., Phelps R.G., Sapadin A.N. Captopril-triggered linear IgA bullous dermatosis // *Int. J. Dermatol.* 1998. Vol. 37. P. 608—612.
- Gabrielsen T.O., Staerfeldt F., Thune P.O. Drug-induced bullous dermatosis with linear IgA deposits along the basement membrane // *Acta Derm. Venereol.* 1981. Vol. 61. P. 439—441.

25. Acostamadiedo J.M., Perniciaro C., Rogers R.S., 3rd. Phenytoin-induced linear IgA bullous disease // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998. Vol. 38. P. 352—356.
26. Whitworth J.M., Thomas I., Peltz S.A., et al. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis (LABD) // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996. Vol. 34. P. 890—891.
27. Plunkett R.W., Chiarello S.E., Beutner E.H. Linear IgA bullous dermatosis in one of two piroxicam-induced eruptions: a distinct direct immunofluorescence trend revealed by the literature // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001. Vol. 45. P. 691—696.
28. Ansai S.I., Mitsuhashi Y. Linear IgA bullous dermatosis limited to the seborrhoeic regions // *Br. J. Dermatol.* 1996. Vol. 135. P. 1006—1007.
29. Smith S.B., Harrist T.J., Murphy G.F., et al. Linear IgA bullous dermatosis v dermatitis herpetiformis. Quantitative measurements of dermoepidermal alterations // *Arch Dermatol.* 1984. Vol. 120. P. 324—328.
30. Patricio P., Ferreira C., Gomes M.M., Filipe P. Autoimmune bullous dermatoses: a review // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009. Vol. 1173. P. 203—210.
31. Zone J.J., Taylor T.B., Kadunce D.P., Meyer L.J. Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis // *J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 85. P. 812—820.
32. Janniger C.K., Wiltz H., Schwartz R.A., et al. Adult linear IgA bullous dermatosis: a polymorphic disorder // *Cutis.* 1990. Vol. 45. P. 37—42.
33. Wilson B.D., Birnkrant A.F., Beutner E.H., Maize J.C. Epidermolysis bullosa acquisita: a clinical disorder of varied etiologies. Two cases and a review of immunologic and other reported findings // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1980. Vol. 3. P. 280—291.

ЭГАЛЛОХИТ®

**Заживление
без рубцов и воспаления!**

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

30 г ЭГАЛЛОХИТ®
30 г ЭГАЛЛОХИТ®

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

MIRAX
PHARMIA

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

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ТРЕТИЧНОГО СИФИЛИСА

Г.И. МАВЛЮТОВА, И.К. МИНУЛЛИН, Е.В. БИЛЬДЮК, Р.М. ГУБАЙДУЛЛИН

A case of late diagnostics of tertiary syphilis

G.I. MAVLYUTOVA, I.K. MINULLIN, YE.V. BILDYUK, R.M. GUBAIDULLIN

Об авторах:

Г.И. Мавлютова — ассистент кафедры дерматовенерологии ГОУ ДПО «КГМА Росздрава», г. Казань, к.м.н.

И.К. Минуллин — главный врач ГМУ РККВД РТ, г. Казань

Е.В. Бильдюк — заместитель главного врача ГМУ РККВД РТ, г. Казань

Р.М. Губайдуллин — заведующий эпидемиологической группой, г. Казань

Описан случай поздней диагностики третичного сифилиса опорно-двигательного аппарата у пациентки, которая долгое время наблюдалась участковым терапевтом с диагнозом тромбоз веноз. Диагноз верифицирован только после самоампутации правой голени.

Ключевые слова: сифилис третичный, гумма, остеоperiостит, остеомиелит.

The article describes a case of late diagnostics of tertiary syphilis affecting the musculoskeletal system in a patient who was under long-term supervision with a district general practitioner and who was diagnosed with thrombophlebitis. The diagnosis was verified only after the autotomy of the right lower leg

Key words: tertiary syphilis, gumma tumor, osteoperiostitis, osteomyelitis.

Третичный сифилис (syphilis III tertiaria), названный А. Фурнье «самой злополучной станцией, на которой сталкиваются наиболее важные и тяжелые проявления болезни», в конце XIX века занимал 59,4—87,0% всех его форм [1—3, 5, 12]. В 1911 г. его удельный вес в городах России составлял 29,6%, на селе — 55,9%, в 1921 г. — в различных регионах РСФСР от 33,0 до 77,0% [2]. После введения в арсенал противосифилитической терапии препаратов мышьяка, а затем антибиотиков частота развития третичной формы стала заметно снижаться и в 70—80-е годы прошлого века составляла всего 3,2% [4, 5, 9, 15, 17, 20, 22, 24]. В настоящее время третичные сифилиды встречаются редко, так как лечение пенициллином ранних форм предупреждает постэпидемический рост поздних проявлений. На снижение заболеваемости сифилисом значительное влияние оказали активная диспансерная работа и массовые скрининговые мероприятия, проводившиеся в СССР после вспышки сифилитической инфекции в 70-х годах XX века [6—8, 14, 15]. В Российской Федерации в 2007 г. было зарегистрировано всего 5 случаев третичного сифилиса, в 2008 г. — ни одного. В Республике Татарстан третичная форма сифилиса была зарегистрирована только в 1960 г. Однако после внедрения в практику дюрантных препара-

тов пенициллина возможен рост частоты развития поздних форм инфекции с клиническими проявлениями, о чем уже имеются сообщения в отечественной и зарубежной литературе. Возврат третичного сифилиса, спинной сухотки и прогрессивного паралича может быть обусловлен ассоциацией бледной трепонемы с возбудителями других инфекций, передаваемых половым путем, особенно с ВИЧ-инфекцией [13, 16, 18, 19, 21].

Клиническими проявлениями третичного сифилиса служат деструктивные поражения кожи, костей, суставов, внутренних органов и нервной системы. Существенно меняется и психика человека. Пациенты становятся «странными», страдают психической неустойчивостью, у них может наблюдаться галлюцинаторный бред [1, 2, 10]. На коже и слизистых оболочках третичные сифилиды проявляются бугорками или гуммами.

Поражения опорно-двигательного аппарата в третичном периоде сифилиса проявляются в виде остеоperiостита или остеомиелита, протекают тяжело и сопровождаются деструктивными изменениями. Наиболее часто поражаются длинные трубчатые кости (голень, предплечья), а также кости черепа, грудины, ключицы и др.

Остеопериостит может быть ограниченным или диффузным. *Ограниченный остеоperiостит* развивается чаще и представляет собой гумму, которая в своем развитии либо оссифицируется, либо распадается и превращается в типичную гуммозную язву. Заживление обычно заканчивается образованием глубокого втянутого рубца. *Диффуз-*

ный *остеопериостит* — следствие диффузной гуммозной инфильтрации. Обычно он заканчивается оссификацией с образованием костных мозолей. При диффузном гуммозном остеопериостите изменения сходны с ограниченным процессом, но более распространенные, в виде веретенообразного, бугристого утолщения. Особенно хорошо заметны они в средней части гребня большеберцовой и локтевой костей.

При *остеомиелите* гумма либо оссифицируется, либо в ней образуется секвестр. Пациенты жалуются на боль, усиливающуюся в ночное время и при поколачивании по пораженным костям. Иногда секвестрация приводит к развитию гуммозной язвы. В процесс вовлекаются надкостница, корковое, губчатое и мозговое вещество с деструкцией центральной части очага и возникновением реактивного остеосклероза по периферии. В дальнейшем поражаются кортикальный слой кости, надкостница, мягкие ткани, образуется глубокая язва, выделяются костные секвестры, кость становится хрупкой, может возникнуть патологический перелом. На рентгенограмме наблюдается сочетание остеопороза с остеосклерозом.

Морфологически при третичном сифилисе наблюдается продуктивно-некротическое воспаление с формированием бугорков, гумм (сифилитическая гранулема) и гуммозных инфильтратов. Гумма и бугорковый сифилид являются инфекционными гранулемами, сопровождающимися выраженными изменениями кровеносных сосудов. Гумма представляет собой обширный очаг коагуляционного некроза, в краях которого выявляют крупные фибробласты, напоминающие эпителиоидные клетки при туберкулезе. Вокруг определяется воспалительный мононуклеарный инфильтрат из плазмоцитов и небольшого количества лимфоцитов. Гигантские клетки Лангханса встречаются очень редко. В гуммозных инфильтратах наблюдается типичная картина с формированием периваскулярных воспалительных муфт. В сосудах, особенно крупных, отмечается пролиферация эндотелия, вплоть до их облитерации. Иногда по соседству встречаются микроскопические гранулемы, по своему строению практически ничем не отличающиеся от туберкулезных и саркоидных гранулем.

Верификация диагноза в третичном периоде сифилиса представляет определенные трудности, так как клинические проявления разнообразны, а серологические реакции (нетрепонемные) информативны лишь в 65—70% случаев. В связи с этим врачами часто допускаются диагностические ошибки, и пациенты получают несоответствующее лечение, в том числе хирургическое, которое им не показано и не дает желаемого эффекта [11, 13, 23, 24].

Приводим собственное наблюдение.

Больная Ц., 1932 г. рождения (77 лет), жительница Казани, 01.10.09 г. была госпитализирована

неотложной медицинской помощью в хирургическое отделение одной из городских клиник с диагнозом: тромбоз, трофическая язва, самоампутация правой голени. При обследовании пациентки были выявлены положительные серологические реакции на сифилис: МРП 4 + (титр 1:4); ИФА — положительный.

Из анамнеза: больная проживает с дочерью в благоустроенной квартире. Пациентка отрицает половую жизнь в течение последних 13 лет (вдова), заболевание сифилисом, прием антибактериальных препаратов в течение длительного времени (практически всей жизни), употребление алкоголя. В 2004 г. у нее появились ночные боли в костях пальцев правой стопы, а затем — «язвочки» на коже фаланг той же стопы. Через некоторое время пациентка стала отмечать хромоту и невозможность встать на правую ногу. Общее состояние оставалось удовлетворительным. С 2007 г. началось выпадение волос на голове. Больная отказывалась от обращения в медицинское учреждение, постоянно посещала церковь, надеясь на «чудесное исцеление». По настоянию дочери с 2006 г. она наблюдалась на дому участковым терапевтом с диагнозом тромбоз и получала симптоматическую терапию без видимого эффекта. В июне 2009 г. состояние правой ноги резко ухудшилось и, со слов родственников, стало напоминать «гангрену»: процесс распространился на стопу и голень, и 13.10.09 произошла самоампутация стопы и нижней трети правой голени, в связи с чем пациентка была госпитализирована.

Объективно: общее состояние средней тяжести, температура тела 36,6°C. Сознание ясное. Питание пониженное. Кожа вне очагов поражения и слизистые оболочки бледные. Язык влажный, обложен белым налетом. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумы отсутствуют, АД 120/70 мм, ЧСС — 122 в минуту. Дыхание ослабленное, частота дыхания в покое — 26 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена на 6 см, селезенка не увеличена.

Status localis: правая стопа вплоть до уровня нижней трети голени отсутствует. Сформировавшаяся в результате самоампутации культя представляет собой обширную раневую язвенную поверхность с неровным, западающим, желтовато-красным дном, покрытым на разных участках мелкими светло-розовыми грануляциями и желтоватым слизистым отделяемым (рис. 1). В рану частично выступают нижние концы большеберцовой и малоберцовой костей. На нижних конечностях, в том числе на культе правой голени, — плотные отеки. Кожа верхней и средней трети правой голени безболезненная, атрофична, дряблая, синюшного цвета, покрыта очагами некроза, мелкими западающими изъязвлениями, сухими желтыми корочками, а также плотными розовыми рубцами.

Регионарные лимфатические узлы не увеличены. В теменной и лобной областях головы наблюдается диффузное выпадение волос (рис. 2).

Общий анализ крови: Нб 84 г/л, эр. $2,8 \times 10^{12}$, цв. пок. 0,9, л. $7,2 \cdot 10^9$ л, п. 3%, с. 74%, э. 2%, лимф. 15%, мон. 6%; СОЭ 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза 5 ммоль/л, общ. белок 6,6 г/л, холестерин 3,0 ммоль/л, общий билирубин 12 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 10 ед./л, аспартатаминотрансфераза 6,6 ед./л, СРБ +++++, мочевины 3,0 ммоль/л.

Общий анализ мочи: цвет желтый, прозрачная, удельный вес 1023, реакция кислая, белок, сахар — не обнаружены, лейкоциты 3—5 в поле зрения, эпителий плоский 4—6 в поле зрения, ураты ++.

Консультация терапевта: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность II степени.

Рентгенография органов грудной клетки, консультации невропатолога, офтальмолога, отоларинголога: изменений, характерных для сифилиса, не установлено.

При повторном обследовании: МРП 4+ (титр 1 : 4), ИФА положительный, РПГА 2+, РИФ абс. 2+, ИФА IgM положительный, иммуноблотинг положительный (TrN47 +, TrN17 2+, TrN15+, TrmA +).

Патоморфология: в эпидермисе наблюдаются многочисленные некротизированные кератиноциты, спонгиоз, вакуолярная дистрофия всех слоев эпидермиса; в сосочковой и верхней части сетчатой



а



б

Рис. 1. Культи правой голени после самоампутации в результате гуммозного расплавления костей и мягких тканей



а



б

Рис. 2. Диффузное выпадение волос: а — теменная область; б — лобно-теменная область

дермы выявляются гомогенизация коллагеновых волокон, ангионекрозы, мелкие очаговые и периваскулярные лимфоплазмочитарные инфильтраты. Стенки сосудов утолщены, отмечается пролиферация эндотелия вплоть до полного закрытия сосудов, инфильтрация стенок мелких сосудов плазмочитами. В глубоких слоях дермы встречаются в небольшом количестве очаги казеозного некроза, окруженные зоной гранулематозного воспаления с наличием эпителиоидных и гигантских клеток, лимфоцитов и плазмочитов. Интенсивность воспалительного инфильтрата уменьшается от центра некроза к его периферии.

На основании клинических данных и лабораторного обследования установлен диагноз *A.57. Другие симптомы позднего сифилиса (сифилис III: гуммозный распад костей и мягких тканей правой голени) от 19.10.09 г.*

В результате проведенного специфического лечения (натриевая соль бензилпенициллина по 1 000 000 ЕД 6 раз в сутки в течение 28 дней, после двухнедельного перерыва — повторный курс в аналогичной дозе в течение 14 дней) состояние пациентки значительно улучшилось (в очаге поражения уменьшились воспалительные явления, появились грануляции), реакция обострения не наблюдалась. В настоящее время пациентка получает 2-й курс лечения.

Таким образом, неадекватное отношение пациентки к состоянию собственного здоровья, а также позднее обращение к специалистам привели к тяжелому, калечащему исходу. К сожалению, врачи смежных специальностей предполагают наличие сифилитической инфекции, только получив результаты серологических тестов. Отсутствие болезненности в очагах поражения, длительное и волнообразное течение патологического процесса, несоответствие тяжести клинической картины удовлетворительному общему состоянию должны были насторожить участкового врача. Недостаточная осведомленность врачей других специальностей о поздних проявлениях сифилитической инфекции делает необходимым изменение организационно-методической работы с ними.

Литература

1. Ге А.Г. Курс венерических болезней. Казань, 1903; 598 с.
2. Григорьев П.С. Учебник венерических болезней. М.-Л., 1934; 436 с.
3. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. «Диагностика инфекций, передаваемых половым путем». М., Бином, 2007; 320 с.
4. Ильин И.И. Избранные лекции по венерологии. Челябинск: Мед. Вестник. 1993. Т. 11. 134 с.
5. Картамышев А.И. Кожные и венерические болезни. М.: Медгиз, 1954; 718 с.
6. Кубанова А.А., Аковбян В.А. Инфекции, возбудители которых передаются половым путем. В кн. «Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке». М.: Медицина, 2003; С 539—550.
7. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и др. Разработка новой стратегии контроля над распространением инфекций, передаваемых половым путем, на территории Российской Федерации // Вестн. дерматол. и венерол. 2009. Т. 3. С. 4—12.
8. Мавров И.И. Половые болезни. Издательство «Факт», 2005; 760 с.
9. Милич М.В. Эволюция сифилиса. М.: Медицина, 1987; 159 с.
10. Молочков В.А. Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение. Под ред. В.А. Молочкова, О.Л. Иванова, В.В. Чеботарева. М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2006; 632 с.
11. Москвин И.П., Бржозовская М.Г., Лукина Ю.С. Гумма позвоночника как проявление третичного сифилиса // Вестн. дерматол. и венерол. 2007. Т. 1. С. 33—36.
12. Franz Mгacek. Атлас сифилиса и венерических болезней. С-Пб, 1899; 205 с.
13. Потекаев Н.С. Дерматовенерология — синтез науки и практики. Избранные труды. М. Медицинская книга. 2004; С. 560.
14. Соколовский Е.В., Савичева А.М., Домейка М. и др. Инфекции, передаваемые половым путем: руководство для врачей. Москва «МЕДпресс-информ», 2006; 256 с.
15. Шапошников О.К. Венерические болезни: руководство для врачей. М.: Медицина, 1991; 544 с.
16. Balachandran C., Sabita L., Kanthzaj G.R. Perforation of hard palate in lues maligna associated with HIV infection // Generation Med. 1997. Vol. 73 (3), P. 225.
17. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 // MMWR. 2006. Vol. 55. 94 p.
18. Don P.C., Rubinstein R., Christie S. Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV // J. Dermatol. 1995. Vol. 34 (6). P. 403—407.
19. Ficarra G., Zaragoza A.M., Stendardi L. [et al.]. Early oral presentation of lues maligna in a patient with HIV infection // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. 1993. Vol. 75. P. 728—732.
20. Goh B.T., Van Voorst Vader P.C. European guideline for the management of syphilis. Ed.: K. Radcliffe. European STD guidelines // Int J. STD AIDS. 2001. Vol. 12 (Suppl 3). P. 14—22.
21. Hicks C.B. Syphilis and HIV-infection // Dermatol. Clin. 1991. Vol. 9 (3). P. 493—501.
22. Lewis D.A., Young H. Syphilis. Sex Transm // Infect. 2006. Vol. 82 (Suppl IV). P. 13—15.
23. Monteiro F., Julião B. Oral Manifestation of Tertiary Syphilis // Case Report. Braz. Dent. J. 1999. Vol. 10 (2). P. 117—121.
24. Young A., Mc Millan A. Syphilis and the endemic treponematoses. In: McMillan A., Young H., Ogilvie M.M., Scott G.R. Clinical Practice In: Sexually Transmissible Infections. Elsevier Science Limited, London. 2002. P. 395—459.

АДЕМЕТИОНИН В ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

Е.В. УГРЮМОВА

Ademetionine in the cytostatic treatment of psoriasis

YE.V. UGRYUMOVA

Об авторе:

Е.В. Угрюмова — научный сотрудник ФГУ НИКВИ Росздрава, Нижний Новгород

Представлены результаты обследования и лечения двух групп пациентов, страдающих псориазом. Пациенты обеих групп получали традиционную терапию и метотрексат по схеме Weinstein-Frost. Во второй группе также применялся гепатопротектор с антидепрессивным эффектом — Гептрал®. Результаты свидетельствуют о целесообразности включения Гептрала® в антипролиферативную терапию псориаза.

Ключевые слова: псориаз, метотрексат, Гептрал®.

The article presents the results of the study and treatment of two groups of psoriatic patients. Patients from both groups received conventional treatment and methotrexate according to Weinstein and Frost. Patients from the second group also received Heptral®, a hepatoprotector having an antidepressant effect. According to the results, it is expedient to make Heptral® a part of anti-proliferative treatment for psoriasis.

Key words: psoriasis, methotrexate, antidepressive, Heptral®.

Псориаз — хроническое гетерогенное гиперпролиферативное аутоиммунное заболевание кожи с возможным ассоциативным поражением других органов и систем [1]. Согласно клинко-статистическим данным псориазом страдают 1—3% населения земного шара. В последние годы отмечается рост числа тяжелых форм заболевания, резистентных к терапии [2].

Высокая терапевтическая эффективность метотрексата при псориазе доказана в многочисленных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях [3]. И в настоящее время он остается одним из основных препаратов выбора в лечении тяжелых форм дерматоза.

Помимо клинической эффективности метотрексата к его достоинствам относятся разнообразие путей введения (per os, внутримышечно, внутривенно, внутрисуставно), удобство применения, а также приемлемое соотношение стоимость/эффективность в отличие от многих препаратов патогенетического действия, применяемых сегодня в лечении псориаза. Среди болезньюмодифицирующих препаратов метотрексат по эффективности уступает только препаратам биологического действия [3].

Метотрексат является потенциальным ингибитором фермента дигидрофолатредуктазы и подавляет продукцию пуринов. Он угнетает синтез

ДНК, а это в свою очередь обеспечивает иммунодепрессивное действие, обусловленное цитостатическим влиянием на иммунокомпетентные клетки. При псориазе метотрексат тормозит усиленную пролиферацию кератиноцитов, а также угнетает продукцию таких медиаторов воспаления, как лейкотриены, фактор некроза опухоли-альфа, коллагеназа, интерлейкин-6, интерлейкин-8, но в то же время повышает продукцию противовоспалительного цитокина — интерлейкина-10 [4].

Метотрексат не только влияет на иммунокомпетентные клетки и кератиноциты, но может тормозить деление и вызывать гибель других пролиферирующих клеток, в первую очередь в желудочно-кишечном тракте, костном мозге и печени. Поскольку у больных псориазом нередко выявляется патология гепатобилиарной системы, снижение гепатотоксического действия является необходимым условием проведения системной терапии заболевания [5—8].

В качестве активной гепатопротективной терапии при использовании метотрексата нами был выбран препарат Гептрал® (адеметионин, соль SD-4), который является естественным метаболитом организма, содержится во всех его средах и играет ключевую роль во многих метаболических процессах. При всех патологических состояниях печени, сопровождающихся нарушением функциональной способности гепатоцитов и внутрипеченочным холестазом, развивается дефицит адеметионина. В печени адеметионин выступает в качестве необходимого структурного элемента в трех важных биохимических цепочках: трансметилировании

(биосинтез фосфолипидов), транссульфатировании (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация желчных кислот с увеличением их гидрофильности, детоксикация желчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилировании (синтез таких полиаминов, как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсичных метаболитов из гепатоцитов. В эксперименте показана антифибротическая активность адеметионина. Препарат оказывает также антинейротоксическое и антидепрессивное действие [9, 10].

Антидепрессивный эффект Гептрала® является очень важным свойством для препарата, поскольку у большинства больных псориазом наблюдаются беспокойство и мнительность, тревожность, эмоциональная неустойчивость, раздражительность и утомляемость, негативно влияющие на качество жизни [11—14].

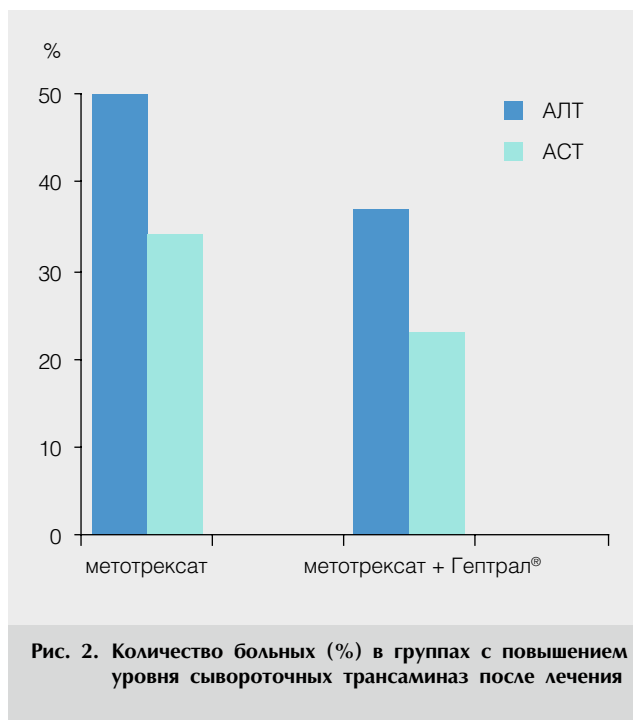
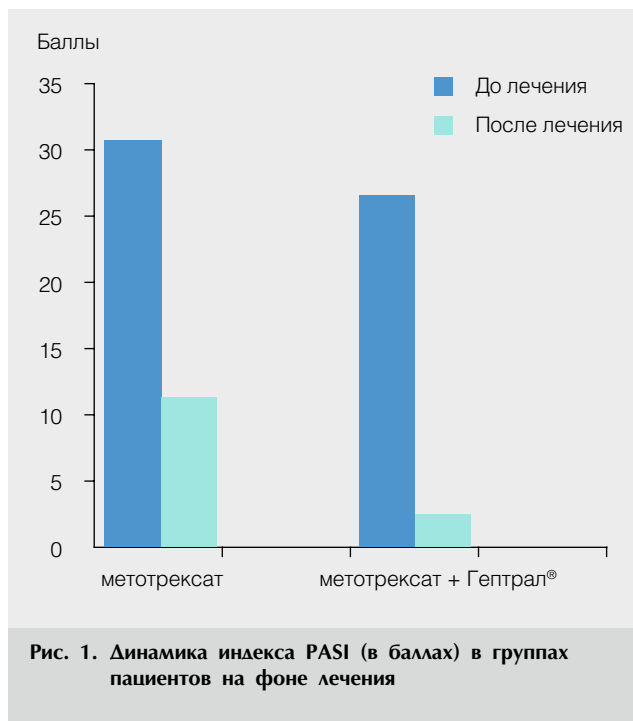
Под нашим наблюдением находились 37 пациентов в возрасте от 21 года до 77 лет, страдающих псориазом. Больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 15 человек, получавших традиционную терапию и терапию метотрексатом от 2 до 4 циклов внутримышечно по схеме Weinstein—Frost [15]. Во 2-ю группу включены 22 пациента, получавших наряду с указанной терапией препарат гептрал по 400 мг внутривенно в течение 10 дней, а затем по 800 мг per os еще 15 дней.

Для объективной оценки распространенности и выраженности кожного процесса использовали индекс PASI [16], который вычислялся до и после терапии.

В результате лечения в 1-й группе индекс PASI снизился в 2,7 раза (с 30,3 до 11,2 балла), во 2-й группе, получавшей комплексную терапию с применением препарата Гептрал®, — в 11 раз (с 26,2 до 2,4; рис. 1).

Лабораторное исследование включало общий анализ крови и мочи, определение биохимических показателей в периферической крови больных: билирубина, холестерина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, глутамилтрансферазы (ГТФ), лизофосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилхолина, общего белка, альбумина, олигопептидов, мочевой кислоты, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

В результате проведенной терапии, включающей Гептрал®, ни один показатель не превысил своих нормальных значений, что само по себе является хорошим результатом. В результате терапии в обеих группах наблюдали повышение активности трансаминаз в пределах нормальных



значений. В 1-й группе содержание АСТ увеличилось на 37%, во 2-й группе (на фоне применения гептрала) — лишь на 23%; уровень АЛТ повысился на 50%, в то время как в группе, получавшей Гептрал®, — на 34% (рис. 2). В результате лечения

Гептралом® наблюдалась нормализация содержания ГТФ у 45,5% пациентов. В группе, получавшей только метотрексат, отмечалась разнонаправленная динамика без нормализации показателя. После лечения уровень холестерина в 1-й группе

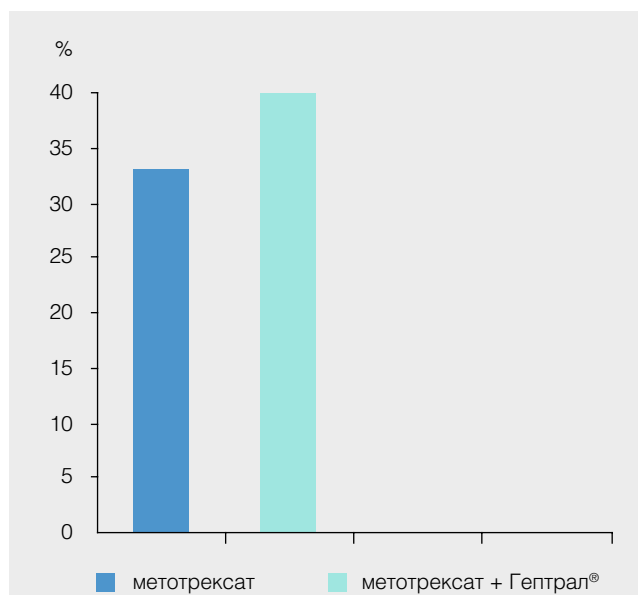


Рис. 3. Количество больных (%) в группах с положительной динамикой (снижение) уровня холестерина в крови после лечения

снизился на 33%, во 2-й группе — на 40% (рис. 3). Уровень одного из основных маркеров эндотоксемии — олигопептидов — снизился у всех пациентов 2-й группы, в то время как у 50% пациентов, не получавших препарат Гептрал®, данный показатель увеличился. Кроме того, после курса терапии уровень мелкодисперсных ЦИК в 1-й группе больных повысился на 31%, во 2-й группе, напротив, уменьшился на 24% (рис. 4). Выявленное нами детоксицирующее действие препарата Гептрал® представляется особенно важным, поскольку известно, что высокое содержание ЦИК может обуславливать дальнейшее прогрессирование псориатического процесса и стимулировать выработку провоспалительных медиаторов воспаления [16].

Для оценки качества жизни пациентов был использован Витебский опросник больных дерматозами [17]. Средний балл качества жизни больных до лечения составил 46, после лечения с использованием препарата Гептрал® он снизился до 16, что указывает на позитивное влияние данного вида терапии на качество жизни пациентов (рис. 5).

Таким образом, результаты применения адemetионина свидетельствуют о целесообразности включения его в комплексную терапию больных псориазом (рис. 6 и 7). Уникальная комбинация гепатопротективных и антидепрессивных эффектов препарата Гептрал® позволяет с успехом использовать его в лечении тяжелых форм заболевания.

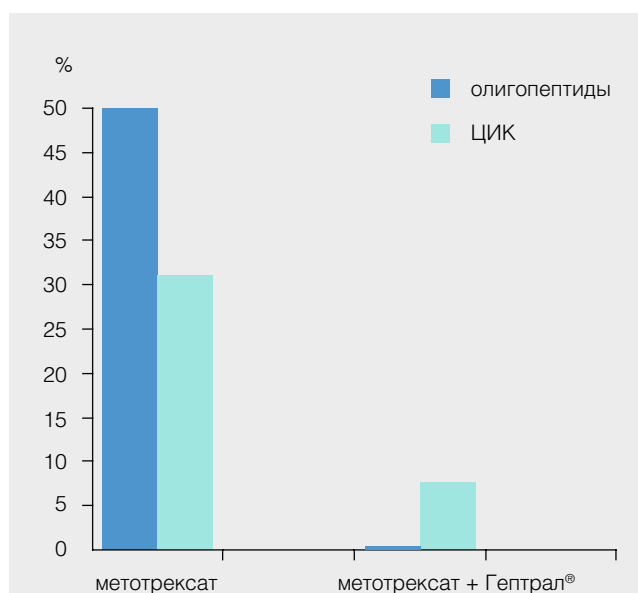


Рис. 4. Количество больных (%) в группах с повышенным уровнем маркеров эндотоксемии после лечения

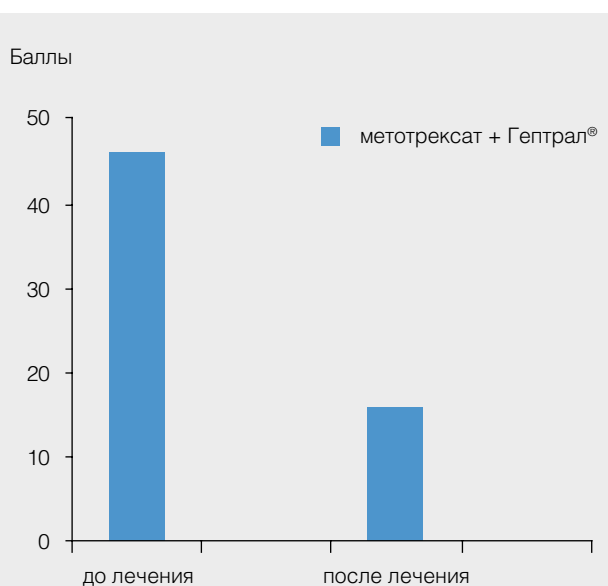


Рис. 5. Улучшение показателей качества жизни (в баллах) после лечения в группе пациентов принимавших Гептрал®



а



б

Рис. 6. Пациент с псориазом до (а) и после лечения с использованием препарата Гептрал® (б)



а



б

Рис. 7. Пациентка, страдающая псориазом, до лечения (а) и после лечения с использованием препарата Гептрал® (б)

Литература

1. Довжанский С.Н. Некоторые аспекты патогенеза псориаза // Вестн. дерматол., венерол. 1980. Т. 10. С. 23—26.
2. Кубанова А.А., Тихонова Л.Н. Дерматовенерология в России. Реальность и перспективы // Вестн. дерматол., венерол. 2004. № 2. С. 4—11.
3. Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л. Метотрексат — вопросы безопасности // Фарматека. 2004. № 12. С. 73—74.
4. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexat // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 1997. Vol. 23. P. 739—755.
5. Шевченко Т.И., Шлопов В.Г. Патологическая анатомия псориазической болезни. К.: Укр НТЭК, 2001. 358 с.
6. Резникова М.М., Тогоева Л.Т., Путинцев А.Ю., Аветикян С.С., Корсунская И.М. Изменение биохимических тестов крови при тяжелых формах псориаза и их коррекция препаратом эссенциале форте Н // В помощь практическому врачу. 2003. № 5. С. 49—50.
7. Романенко В.Н., Романенко К.В. Ливолин форте в комплексном лечении больных псориазом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2005. № 2. С. 47—48.
8. Загртдинова Р.М., Филимонов М.А., Трусов В.В., Орлов С.А., Иванова М.А. Функциональные нарушения гепатобилиарной системы у больных псориазом и возможности их коррекции // Вестн. дерматол. и венерол. 2006. № 3. С. 13—14.
9. Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов. СПб., 2006. С. 23—24.
10. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. Печеночная недостаточность у онкогематологических больных: возможности и перспективы применения Гептрала®. ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, М., Россия. 21 с.
11. Керимов С.Г., Исмаилова М.Ю., Ахмедова Э.П. Особенности психоэмоционального состояния больных псориазом в период обострения / Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. СПб., 2003.
12. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М., Кочергин С.Н. Итоги работы Первой всемирной конференции по псориазу и псориазическому артриту // РМЖ. 2006. Т. 14. № 15. С. 1152.
13. Соколова Е.Е., Мартынов А.А. Психологические особенности и качество жизни больных псориазом // Клин. геронтол. 2007. № 10. С. 42—43.
14. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Как улучшить качество жизни больного псориазом // Клин. фармакол. и тер. 2008. № 17(2). С. 43.
15. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Медицинские лабораторные анализы. Справочник. Издание второе, испр. и доп. М., «Триада-Х», 2002. С. 78—84.
16. Никулин Н.К. Роль иммунных нарушений в патогенезе псориазического артрита и методы иммунокоррекции в комплексном лечении больных. Автореф. дис. д-ра мед. н. М., 1989. С. 9—13.
17. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М., 2004. С. 151—153.



Гептрал® разорвет порочный круг псориаза



Средство для снижения риска гепатотоксичности и холестаза при лечении псориаза

Гептрал в дозировке 400 мг/день на 40% снижает риск
гепатотоксичности и холестаза
при лечении псориаза¹.



Гептрал® (адеметионин)

Регистрационное удостоверение П №011968/01, П №011968/02. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержат по 400 мг адеметионина. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы по 400 мг адеметионина.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: ГЕПТРАЛ® относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Хронический бескаменный холецистит, холангит, внутривенный холестаз, токсические поражения печени, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), жировая дистрофия печени, хронический гепатит, цирроз печени, энцефалопатия, ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.), Депрессия (в т.ч. вторичная), абстинентный синдром (алкогольный и др.).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность, беременность (I-II триместр), период лактации, возраст до 18 лет. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, внутримышечно (в/м) или внутривенно капельно (в/в). При интенсивной терапии — в первые 2–3 нед. лечения назначают 400–800 мг/сут в/в (очень медленно) или в/м; порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (раствор L-лизина). Для поддерживающей терапии — внутрь 800–1600 мг/сут между приемами пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, желателно принимать их в первой половине дня. Длительность поддерживающей терапии в среднем 2–4 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется прием перед сном. При лечении больных циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим контроль уровня азотемии. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в московское представительство Эбботт. Информация для медицинских работников, не для пациентов. Срок годности 3 года.

Список литературы:

1. S Neri et al. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis//Original research article, p.191-195.



ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

И.С. ВЛАДИМИРОВА, К.Н. МОНАХОВ

Possibilities of enhancement of the efficiency of complex psoriasis treatment

I.S. VLADIMIROVA, K.N. MONAKHOV

Об авторах:

И.С. Владимирова — дерматовенеролог кожно-венерологического диспансера №10 Санкт-Петербурга
К.Н. Монахов — профессор кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н.

Изучено влияние препарата глутоксим, применяемого в комплексной терапии пациентов с псориазом, на динамику клинической симптоматики, качество жизни, лабораторные показатели. В основной группе больных, получавших глутоксим, наблюдались более быстрый и полный регресс симптомов заболевания, увеличение качества жизни пациентов, нормализация показателей функции печени, увеличение сроков ремиссии заболевания.

Ключевые слова: псориаз, лечение, глутоксим, качество жизни

The article describes an assessment of the effect of Glutoxim, a drug used for complex treatment of psoriatic patients, on the dynamics of clinical symptoms, quality of life and laboratory indices. Faster and more complete regression of the disease, improvement of patients' life quality, normalization of hepatic function indices and increased periods of disease remission were observed in the main group of patients who received Glutoxim.

Key words: psoriasis, treatment, Glutoxim, quality of life.

Псориаз, или чешуйчатый лишай, — хронический дерматоз мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов. Это заболевание является одним из самых распространенных хронических дерматозов. По данным многочисленных исследований, от 2 до 7% населения всего земного шара страдает этим заболеванием. При этом частота встречаемости псориаза в структуре заболеваний в дерматологических клиниках составляет 40% [1]. В России около 2,8 млн больных псориазом.

В последние годы наблюдается стойкая тенденция увеличения числа пациентов с тяжелыми и инвалидизирующими формами псориаза. В частности, отмечено учащение таких форм, как псориазная эритродермия, артропатический псориаз, эксудативный псориаз, которые характеризуются тяжелым течением, выраженной резистентностью к терапии. Если учесть то обстоятельство, что 70% пациентов, страдающих псориазом, заболевают в возрасте до 20 лет, то становится очевидной не только медицинская, но и социальная значимость заболевания.

Лечение псориаза представляет собой наиболее сложный медицинский аспект, так как суще-

ствующие возможности его терапии характеризуют не всегда удовлетворяющая эффективность, а использование таких средств терапии этого заболевания, как цитостатики, антибиотики, стероидные гормоны, высокие дозы витамина А и ряда других, приводит к нарушению функции печени, костного мозга, кишечника, иммунной системы [2]. Нежелательные явления при применении лекарственных препаратов усугубляют существующие негативные изменения в организме больного псориазом. Клинически эти изменения проявляются как неспецифический синдром болезни с той или иной степенью выраженности симптомов в виде лихорадки, повышения болевой чувствительности, снижения аппетита, анемии, повышения сонливости, понижения социальных контактов и ряда других расстройств. Результаты анализа метаболических нарушений у больных псориазом по контрольному профилю биохимических тестов крови свидетельствуют о том, что при псориазной полиартрите, псориазной эритродермии и эксудативном псориазе не менее чем в 80% случаев выявляется воспалительный биохимический сывороточный синдром. Более чем в 10% случаев при псориазной эритродермии имеют место синдромы гепатоцитолита и гепатоцеллюлярной недостаточности. С такой же частотой при псориазной полиартрите выявляется холецистобилиарный синдром. Обусловленные патологическим процессом расстройства здо-

ровья в сочетании с нежелательными явлениями, ассоциированными с лекарственными средствами специфической терапии, представляют одну из серьезных проблем в лечении псориаза.

В этой связи лечение псориаза помимо специфической терапии требует лекарственных средств, устраняющих метаболические расстройства, нежелательные явления при применении средств специфической терапии, восстанавливающих активность клеточных эффекторов иммунной системы, чувствительность кератиноцитов к действию цитокинов.

Одним из новых, перспективных средств для коррекции метаболических расстройств, повышения эффективности терапии псориаза, минимизации связанных с её проведением нежелательных реакций является глутоксим, лекарственный препарат широкого спектра фармакологической активности, определяемый зарубежными учеными [3] как регулятор систем внутренней защиты (innate defense regulatory IDR) с присущими ему эффектами — токсикомодифицирующим, цитопротекторным, гемостимулирующим, иммуномодулирующим, т.е. фармакологической активностью, востребованной при лечении пациентов с псориазом.

По химической природе глутоксим представляет собой синтетический аналог окисленного глутатиона, образующегося в клетках при связывании свободных радикалов и, будучи выведенным в межклеточное вещество, играющего значимую роль в поддержании функционально активного состояния поверхностно-клеточных рецепторов, межклеточных, матрикс-клеточных и гуморально-клеточных взаимодействий. Действие препарата направлено на молекулярные процессы, регулируемые в организме окисленным глутатионом вне клеток [4].

Кератинизация, типичный процесс обновления ткани, рассматривается современными исследователями как процесс апоптоза [5]. Нарушение процесса кератинизации является характерным признаком псориаза. Известно, что в коже больных этим дерматозом повышается пролиферация эпидермальных клеток, а уровень их апоптотической активности снижается [6].

В настоящее время известны как способствующие, так и препятствующие развитию апоптоза гены и белки. Так, гены *bax* и *bcl-2* кодируют белки, которые оказывают противоположное действие на жизнедеятельность клетки. Если *bcl-2* пролонгирует выживание клеток, то *bax* ускоряет апоптоз [7, 8]. Гетеродимер, образующийся при их соединении (*Bax/Bcl-2*), препятствует апоптозу, поскольку *Bcl-2* нейтрализует апоптотическую активность *Bax*. Предполагается, что соотношение белков *Bcl-2* и *Bax* может быть главной детерминантой клеточной способности к апоптозу [9]. Таким образом, при прочих равных условиях преоблада-

ние *Bax* будет способствовать гибели клетки (при наличии соответствующего сигнала), а при преобладании *Bcl-2* или гетеродимера *Bax/Bcl-2*, наоборот, клетка с большей вероятностью будет защищена от апоптоза.

Иммуногистохимически показано, что глутоксим в достоверно большей степени, чем стандартная терапия, снижает уровень *bcl-2*-позитивных кератиноцитов, что свидетельствует об усилении апоптотической активности и обеспечении элиминации критически трансформированных, дефектных клеток. Содержание *bax/bcl-2* в биоптатах эпидермиса (исходно увеличенное вдвое в очагах псориаза) после терапии глутоксимом достоверно и существенно снижается [10, 11].

В то же время продемонстрированное в указанном выше рандомизированном исследовании [10, 11] снижение экспрессии *Ki-67* в клетках эпидермиса пациентов с псориазом на фоне лечения глутоксимом отражает замедление пролиферации кератиноцитов: *Ki-67* рассматривается как маркер пролиферации [12].

Таким образом, усиление под влиянием глутоксима апоптотической активности кератиноцитов, наряду со снижением темпов пролиферации на фоне терапии препаратом, приводит к элиминации клеток с последующей нормализацией дифференцировки пласта эпидермиса [10]. Указанное модулирование процессов клеточного обновления в псориатической бляшке является молекулярно-клеточной основой действия глутоксима [11].

В работе Института цитологии РАН окисленный глутатион активировал рецептор эпидермального фактора роста (EGF) и MAP-киназ ERK 1,2 на двух линиях клеток — эпидермоидной карциномы A4317 и фибробластах HER-14, имеющих разный уровень экспрессии EGF. Эквивалентный биологический эффект продемонстрировал в этой работе глутоксим [13]. Таким образом, глутоксим активирует не только программу реализации апоптоза, но и сигнальные пути, ведущие к дифференцировке клеток.

Целью нашего исследования была оценка эффективности применения глутоксима в комплексной терапии пациентов с псориазом.

Материал и методы

Под наблюдением находились 66 пациентов (25 мужчин и 41 женщина) в возрасте от 17 лет до 81 года, страдающих псориазом. Во всех случаях заболевание находилось в прогрессирующей стадии. Основную группу составили 34 пациента, контрольную группу — 32 (табл. 1).

В основной группе 24 пациента страдали вульгарным псориазом, 10 — экссудативным, у 3 наблюдалась псориатическая артропатия. В контрольной группе 20 пациентов страдали вульгарным псориазом, 12 — экссудативным, у 1 наблюдалась псориатическая артропатия.

Таблица 1

Распределение пациентов по группам

	Основная группа (глутоксим)	Контрольная группа
Число пациентов	34 (20 женщин, 14 мужчин)	32 (17 женщин, 15 мужчин)
Возраст, годы	17–81 лет	21–66 лет
Давность заболевания	1 мес. — 30 лет	1 мес. — до 30 лет
Индекс PASI	7,2–48 (в среднем 25,4)	8,3–46,7 (в среднем 24,3)
Индекс ДИКЖ	6–25 (в среднем 17,2)	6–24 (в среднем 16,2)

Для объективной оценки тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии использовались следующие критерии: жалобы и клинические симптомы по 4-балльной шкале (0 — отсутствие, 1 — слабая выраженность, 2 — умеренная, 3 — сильная); данные анамнеза (частота и интенсивность обострений); индекс ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни (субъективная оценка больными своего состояния и комфортности проводимого лечения); индекс PASI. Последний характеризовал выраженность объективных (эритема, шелушение, инфильтрация) и субъективных (зуд кожи) симптомов.

Используя индекс PASI, оценивали степень тяжести течения кожного процесса у каждого обследуемого пациента: $0 < \text{PASI} < 10$ — легкая степень, $10 < \text{PASI} < 50$ — средняя степень, $\text{PASI} > 50$ — тяжелая степень.

Для вычисления индекса PASI применяли следующую формулу: $\text{PASI} = \text{доля} \times \text{охват} \times (\text{зуд} + \text{краснота} + \text{шелушение} + \text{инфильтрация})$ для каждой части тела (голова, верхние и нижние конечности, туловище). Суммарный PASI равнялся сумме локальных PASI.

Всем пациентам до начала терапии и через 21–30 дней проводилось лабораторное исследование, включавшее клинический анализ крови, общий анализ мочи, а также определение содержания в сыворотке крови уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина, мочевины, креатинина, липидного спектра.

В контрольную группу вошли пациенты преимущественно с легким и среднетяжелым (индекс PASI до 50) течением псориаза, давностью заболевания от 5 лет и более. Пациенты ежедневно получали раствор кальция глюконата 10% по 10 мл в течение 10 дней (внутривенно), затем раствор тиосульфата натрия 30% по 10 мл в течение 10 дней (внутривенно).

У пациентов из обеих групп с тяжелой формой псориаза (у 10 больных с вульгарным псориазом, у 4 — с экссудативным и у 4 — с псориазической артропатией) терапию начинали с внутривенного капельного введения гемодеза по 400 мл через день до

5 инъекций, затем продолжали внутривенное введение тиосульфата натрия 30% 10 мл до 10 инъекций ежедневно.

При наличии у пациентов изменений в биохимических показателях крови в виде увеличения активности АЛТ в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы с первых дней лечения в терапию добавляли эссенциальные фосфолипиды (эссенциале 5мл внутривенно в течение 10 дней). При переходе псориазического процесса из прогрессивной стадии в стационарную, обычно с 21-го дня лечения, назначалась мильгамма 2 мл внутримышечно через день до 10 инъекций.

В прогрессирующей стадии заболевания использовали топические стероиды не более 10 дней. На пораженные участки кожи волосистой части головы наносилась 2% серно-салициловая мазь, на пораженные участки кожи туловища и конечностей — 2% салициловая мазь.

В основную группу вошли 34 пациента (14 мужчин и 20 женщин). Наибольшую часть (22 больных) составили пациенты, страдающие псориазом более 5 лет.

Пациенты с легким и среднетяжелым течением псориаза, вошедшие в основную группу, получали только глутоксим 1% 1 мл (20 пациентов — 15 дней, 14 пациентов — 25 дней) в режиме ежедневных внутримышечных инъекций, далее — 2 раза в неделю еще 10 инъекций, а также средства наружной терапии (местные стероиды 10–14 дней, затем 2% салициловая мазь). Больные с тяжелым течением псориаза, помимо вышеуказанного, получали также Гемодез по 400 мл через день до 5 капельных введений, затем продолжали внутривенное введение кальция глюконата 10% по 10 мл ежедневно в течение 10 дней, затем тиосульфат натрия 30% по 10 мл внутривенно до 10 инъекций ежедневно. Наружно использовали топические стероиды в течение 10 дней, затем назначалась 2% салициловая мазь на пораженные участки кожи туловища и конечностей, 2% серно-салициловая — на кожу волосистой части головы.

На каждого больного кроме стандартной истории болезни, заведенной в кожно-венерологическом диспансере, была оформлена утвержденная индивидуальная карта, в которой в ходе исследования

фиксируются динамика кожного процесса и все другие необходимые сведения.

Все пациенты основной и контрольной групп находились под постоянным динамическим наблюдением, исследовался клинический анализ крови и общий анализ мочи. Биохимические показатели крови оценивались при обращении до назначения препарата глутоксим и через 10 дней терапии.

Результаты и обсуждение

При обследовании у 7 пациентов основной группы было выявлено повышение активности трансаминаз сыворотки крови, 3 пациента страдали сахарным диабетом. У всех больных кожный процесс был в прогрессирующей стадии, у большинства — легкого и среднетяжелого течения (индекс PASI < 50). Элементы имели тенденцию к слиянию с образованием обширных инфильтрированных очагов в области разгибательной поверхности конечностей, поясницы, живота, бедер. Поражение суставов у больных артропатическим псориазом проявлялось в виде артралгий, отечности суставов кистей и стоп.

По данным литературы, на фоне лечения глутоксимом отмечается более быстрый и более полный регресс симптомов псориаза. Так, в одной из работ на 21-й день терапии регрессирующая стадия была достигнута у 47% пациентов основной группы, получавших наряду со стандартной терапией глутоксим ($n = 47$), и у 38% пациентов контрольной группы, находившихся на стандартной терапии, на 28-й день — у 62 и 48% соответственно, на 35-й день — у 77 и 60% [10, 11, 14—17]. Наибольший клинический эффект авторы отмечали у пациентов в возрасте до 39 лет с давностью заболевания до 10 лет [11, 14]. Показано уменьшение интенсивности артралгий у больных артропатической формой псориаза [16].

В нашем исследовании у всех пациентов основной группы на фоне лечения глутоксимом после 3-й инъекции препарата значительно уменьшился зуд. У 22 человек инфильтрация к концу лечения была минимальной, шелушение полностью отсутствовало, в местах высыпаний оставались в основном пятна вторичной гиперпигментации. Уже на 5—6-й день лечения глутоксимом у большей части пациентов свежие папулы и бляшки не появлялись, отсутствовал периферический рост, снижалась яркость высыпных элементов. Все пациенты отмечали значительное улучшение качества жизни за счет быстрого уменьшения зуда и шелушения кожи (рис. 1, 2). Оценить эффективность препарата при выраженном суставном процессе не представляется возможным из-за небольшой выборки и постоянного использования нестероидных противовоспалительных средств.

С учетом данных литературы о гепатопротекторном действии глутоксима представляло интерес изучение динамики клинических симптомов, возможно связанных с процессами, происходящими в печени,

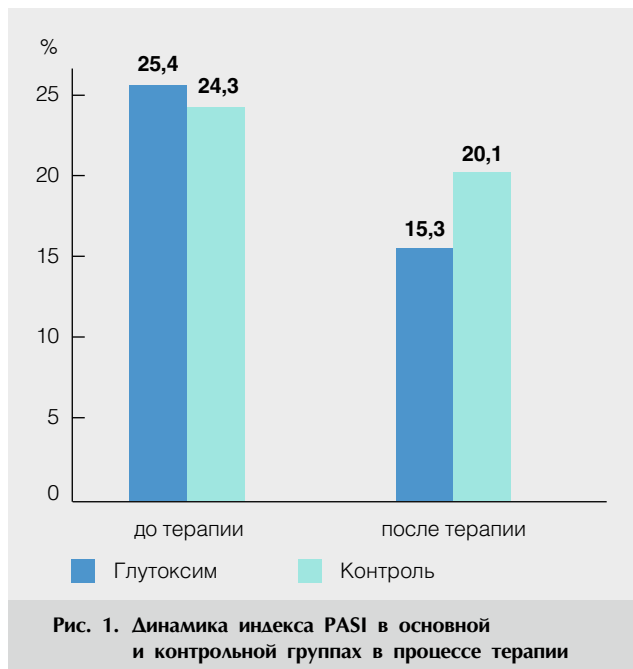


Рис. 1. Динамика индекса PASI в основной и контрольной группах в процессе терапии

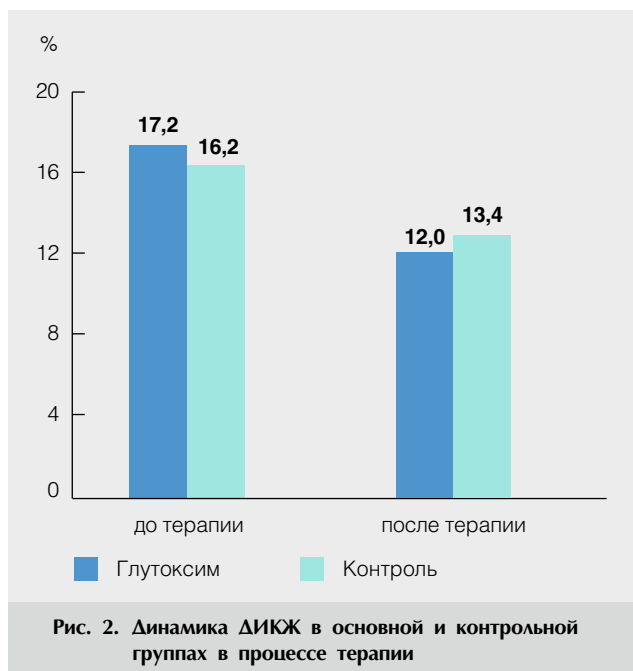


Рис. 2. Динамика ДИКЖ в основной и контрольной группах в процессе терапии

и изменений на фоне терапии показателей активности АСТ, АЛТ, а также содержания общего билирубина в сыворотке крови.

До лечения клинические симптомы в виде болей и/или тяжести в правом подреберье, слабости, утомляемости, чувства горечи во рту встречались у 35% больных, что говорило о возможном наличии внутрипеченочного холестаза. Была повышена активность АСТ и АЛТ (табл. 2). После лечения боли и/или тяжесть в правом подреберье, тошнота перестали

Таблица 2

Динамика показателей активности АСТ, АЛТ и содержания общего билирубина в сыворотке крови

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АЛТ, Е/л	65,9 ± 34,5	45,9 ± 15,0	67,2 ± 32,5	65,5 ± 25,4
АСТ, Е/л	98,1 ± 25,4	45,5 ± 13,4	86,7 ± 24,6	82,4 ± 19,2
Общий билирубин, мкмоль/л	17,2 ± 2,1	12,5 ± 5,3	16,5 ± 1,2	12,7 ± 3,2

беспокоить пациентов через 7—10 дней, показатели трансаминаз нормализовались. Результаты лабораторного исследования позволили выявить снижение содержания АСТ и АЛТ в сыворотке крови у больных с изначально повышенным их уровнем. У 6 пациентов показатели трансаминаз уменьшились в 2 раза, у 4 больных — нормализовались. Изменений показателей липидного спектра и клинического анализа крови не выявлено.

Наблюдение за пациентами в течение 6—12 мес. позволило констатировать значительное увеличение продолжительности периода ремиссии у большинства пациентов. Так, рецидивы заболевания за время наблюдения были зарегистрированы у 6 пациентов с тяжелым течением псориаза. Эти результаты не противоречат данным других авторов, которые отмечают достоверно меньшую частоту обострений после терапии с включением глутоксима [11,16,18]. Последняя позволила (по сравнению со стандартной терапией) обеспечить отсутствие обострений заболевания в течение года у 66% больных. И.М. Корсунская и соавт. также регистрируют увеличение сроков ремиссии у

страдающих распространенным псориазом с длительным торпидным течением: из 27 пациентов, находившихся под наблюдением в течение 24 мес. после окончания лечения глутоксимом, у 17 ремиссия продолжалась более 15 мес., у 4 пациентов — 12—15 мес. [16].

В качестве иллюстрации приводим наши наблюдения трех пациентов.

Пациент А., 38 лет, в течение 10 лет страдает локализованным вульгарным псориазом с преимущественной локализацией на коже волосистой части головы. Применяли инъекции глутоксима по 10 мг ежедневно. На 3-й день лечения шелушение прекратилось, инфильтрация уменьшилась, разрешение наступило после 10 инъекций глутоксима (рис. 3). Наблюдался быстрый клинический эффект и длительный безрецидивный период (в течение года и по настоящий момент обострений не было).

Больной А., 39 лет, болен псориазом около 15 лет, обострения возникали 2 раза в год в течение первых 5 лет с момента постановки диагноза, далее в течение 10 лет наблюдалась ремиссия. С 2005 г. болен туберкулезом, на момент обращения



а



б

Рис. 3. Больной вульгарным псориазом. (а — до лечения; б — через 9 дней терапии)

в январе 2009 г. получал противотуберкулезную терапию. С января 2009 г. — распространенный псориаз. При исследовании: АЛТ 21 Е/л, АСТ 102 Е/л, общий билирубин 8,3 мкмоль/л. На фоне комплексной терапии с включением глутоксима на 5-й день кожный процесс стабилизировался; шелушение и инфильтрация уменьшились. На 15-й день терапии шелушение отсутствовало, сохранялась незначительная инфильтрация. После 25 инъекций наступило разрешение с образованием пятен гиперпигментации. При контрольном исследовании АСТ 56 Е/л.

Больной Т., 29 лет, в течение 8 лет страдает распространенным псориазом с торпидным течением, стойкой локализацией на коже лица. В биохимическом анализе крови: АЛТ 107 Е/л, АСТ 177 Е/л. Из сопутствующих заболеваний — хронический тонзиллит. На фоне общей стандартной терапии применяли глутоксим по описанной выше схеме. На 4-й день лечения кожа лица очистилась от псориазических очагов, на кожных покровах туловища шелушение уменьшилось, высыпания поблекли. На 10-й день терапии кожный процесс стабилизировался, на 16-й — наблюдали его разрешение. При контрольном исследовании показатели трансаминаз нормализовались.

Выводы

Применение препарата глутоксим при псориазе обеспечивает более быстрый и полный регресс клинических симптомов заболевания.

Переносимость глутоксима во всех случаях была хорошей. Нежелательных явлений при применении препарата не зарегистрировано.

Под влиянием глутоксима у пациентов со средне-тяжелым течением псориаза увеличивается продолжительность безрецидивного периода.

В связи с гепатопротективным действием глутоксима особенно показан пациентам с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы.

Токсикомодифицирующее действие препарата значительно улучшает качество жизни пациентов.

Литература

1. Кубанова А.А. и соавт. Организация дерматовенерологической помощи: достижения и перспективы. Вестник дерматологии и венерологии 2008; 1: 4—22.
2. Хобейш М.М., Мошкалова И.А., Соколовский Е.В. Псориаз. Современные методы лечения. СПб.: Сотис, 1999. С. 70—134.
3. Easton D.M. et al. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives. // Trends in Biotechnology. 2009. Vol. 27, № 10. P. 582—590.
4. Filomeni G., Rotilio G., Cirilo M.R. // Biochem.pharmacol. 2002. Vol. 64. P. 1057—1064.
5. Ishida-Yamamoto F., Nanaka H., Nakane H. et al. Programmed cell death in normal epidermis and loricrin keratoderma. Multiple functions of profilaggrin in keratinization. // J. Invest. Dermatol. 1999. P. 145—149.
6. Wrona-Smith T. et al. Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared with normal skin // Am. J. Pathol. 1997. Vol. 111. P. 255.
7. Reed J.C. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death // J. Cell Biol. 1994. Vol. 124, P. 1—6.
8. Tomkova H., Fujimoto W., Arata J. Expression of the bcl-2 homologue bax in normal human skin, psoriasis vulgaris and non-melanoma skin cancer // Eur. J. Dermatol. 1998. Vol. 8. P. 256—260.
9. Miyashita T., Harigai M., Hanada M. Identification of p53-dependent negative response element in the bcl-2 gene. // Cancer Res. 1994. Vol. 54. P. 3131—3135.
10. Новиков А.И. и соавт. Эффективность глутоксима в комплексной терапии больных каплевидной формой псориаза. // Росс. журн. кожн. и вен. бол. 2003. № 1. С. 38—41.
11. Правдина О.В. Клинико-морфологическая оценка эффективности препарата глутоксим в комплексной терапии больных псориазом // Дисс. ... канд.мед.наук. Новосибирск, 2004.
12. Soini Y. et al. Aberrant accumulation of p53 associates with Ki67 and mitotic count in benign skin lesions // Br. J. Dermatol. 1994. Vol. 131. № 4. P. 514—520.
13. Бурова Е.Б., Василенко К.П., Антонов В.Г., Никольский Н.Н. Трансактивация рецептора эпидермального фактора роста окисленным глутатионом и его фармакологическим аналогом глутоксим в клетках A431 // Доклады Академии наук. 2005. Т. 404, № 1. С. 1—3.
14. Новиков А.И. и соавт. Применение глутоксима в качестве препарата сопровождения фотохимиотерапии псориаза // Тез. докл. XII нац. конгр. «Человек и лекарство». М. 2005. С. 490—491.
15. Суворова К.Н. и соавт. Некоторые особенности комплексной терапии тяжелых форм псориаза. // Росс. журн. кожн. и вен. бол. 2002. № 6. С. 31—32.
16. Корсунская И.М. и соавт. Новые подходы к лечению распространенного псориаза. / Тез. докл. XII нац. конгр. «Человек и лекарство». М. 2005. С. 421.
17. Карякина Л.А., Пирятинская В.А., Смирнова О.Н., Белова Е.А. Новый класс лекарственных препаратов в терапии псориаза // Тез. докл. III рос. науч.-практ. конф. «Санкт-Петербургские дерматологические чтения». СПб. 2009.
18. Аветикян С.С. Особенности клиники, течения и терапии псориаза у мужчин // Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2008.

РОЛЬ ОСНОВЫ В ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫХ ПРЕПАРАТАХ: ОПТИМАЛЬНЫЙ СОСТАВ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Е.Р. АРАВИЙСКАЯ, Е.В. СОКОЛОВСКИЙ, С.М. БАХТИНА, М.В. ПЧЕЛИНЦЕВ

Role of vehicle in topical steroids: optimal composition and mode of action

E.R. ARAVIJSKAYA, E.V. SOKOLOVSKY, S.M. BAKHTINA, M.V. PCHELINTSEV

Об авторах:

Е.Р. Аравийская — профессор кафедры дерматовенерологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, д.м.н.

Е.В. Соколовский — проректор по научной работе, Зав. кафедрой дерматовенерологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор

С.М. Бахтина — доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, к.б.н.

М.В. Пчелинцев — доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, к.м.н.

Обсуждаются особенности состава и механизмов действия классических дерматологических форм и современных основ глюкокортикостероидных препаратов. Подчеркивается важная роль формы в выборе наружного препарата.

Ключевые слова: крем, мазь, основа.

The article contains analysis of composition and action of classical dermatological forms and vehicles of modern topical steroids. The use of proper choice of a vehicle is stressed.

Key words: cream, ointment.

Наружное лечение издавна широко применяют в дерматологии. Этиологическое, патогенетическое или симптоматическое воздействия достигаются применением фармакологических средств наружной терапии в различных лекарственных формах: раствора, присыпки (пудры), взбалтываемой взвеси, геля, пасты, аэрозоля, крема, мази, лака, пластыря. Хорошо известно также, что сама по себе лекарственная форма и без добавления фармакологических средств оказывает воздействие на течение воспалительного процесса в коже [1, 6, 7]. В классической дерматологии та или иная форма состояла из хорошо известных индифферентных средств, действующих только своими физическими свойствами. К таким средствам относили воду, химически нейтральные порошкообразные вещества, масла, жиры, жироподобные вещества, гели и коллоиды [1, 2, 3, 6]. В современной дерматологии, благодаря изготовлению лекарственных препаратов в условиях фармакологического производства, состав форм пополнился многими другими компонентами (табл. 1). Это позволило

оптимизировать физическое действие препаратов, улучшить впитывание основы, фиксировать вещество на коже или проводить его в глубину, а также увеличить сроки хранения препаратов [1, 2, 4]. По мере развития высоких технологий в изготовлении наружных лекарственных средств постоянно пополнялся и совершенствовался список компонентов основы [9, 10, 11]. Это касается основ современных дерматологических препаратов, в том числе глюкокортикостероидных (ГКС). ГКС обладают противовоспалительным, противоаллергическим, иммуносупрессивным и антипролиферативным свойствами [6, 14]. В зависимости от формы их используют при остром, подостром и хроническом воспалении. [6, 9, 11]. В настоящее время требования к основе топических ГКС постоянно возрастают. Так, основа должна быть фармакологически инертной, химически стабильной и не включать компоненты с потенциально раздражающим и сенсибилизирующим эффектом [11, 15]. Учитывая высокую частоту назначения наружных средств, содержащих ГКС, лицам с поливалентной сенсибилизацией, крайне желательным включение в их состав минимально эффективного количества ингредиентов. Основа должна также хорошо впитываться в кожу, не вызывать жирного блеска,

Таблица 1

Наиболее часто используемые компоненты современных основ [12]

Группа веществ	Основные представители
Жиры и жироподобные вещества	Ланолин, вазелин, жидкий парафин, белый мягкий парафин (petrolatum), цетиловый спирт, стеариновый спирт, изопропила мирилат, изопропила пальмитат, стеариновая кислота, касторовое масло, масло какао и др.
Эмульгаторы	Ланолин и его производные, полиэтиленгликоли (макроголы), моностеарат глицерина, эфиры фосфорной кислоты, эфиры жирных кислот, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетеариловый спирт, аммонийные соединения, триэтаноламина олеат, сорбитана монолаурат, сорбитана моностеарат, монопальмитат, моноолеат, глицерола моностеарат, триглицерола стеарат и др.
Увлажнители (хумиктанты)	Пропиленгликоль, глицерин и его производные, сорбитол и его производные, мочевины, пирролидонкарболовая кислота и др.
Вещества, усиливающие проникновение	Пропиленгликоль, салициловая кислота, мочевины, диметилсульфоксид и др.
Консерванты	Пропиленгликоль, эдетовая кислота/эдетат натрия, гидроксibenзоаты (парабены), бензиловый спирт, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, фосфорная кислота, хлорокрезол, метабисульфит натрия
Растворители	Вода, изопропиловый спирт, пропиленгликоль, глицерин, этанол, эфир, ацетон, хлороформ, метанол

быть удобна в применении и соответствовать рН водно-липидной мантии [1, 11, 13, 15].

В настоящее время топические ГКС, существующие на российском рынке, наиболее часто выпускают в формах крема (эмульсии) и мази. Реже встречаются лосьон (раствор), гель и аэрозоль (например, лосьон Элоком®, Дипросалик®, гель Флуцинар®, аэрозоль ПольшкортолонТС®). Перечисленные формы относят к формам с поверхностным действием [6]. Особое место занимает лосьон (раствор) — поверхностная лекарственная форма, предназначенная в основном для волосистой части головы или участков кожи с повышенным оволосением. Учитывая то, что чрескожная адсорбция топических ГКС на участках с большим количеством волосных фолликулов более высокая, чем на других участках кожного покрова, крайне важно назначать на указанные области основы с меньшими параметрами пенетрации и не обладающие окклюзивными свойствами [14]. В этом отношении форма лосьона является оптимальной. Немаловажным качеством формы современных лосьонов/растворов (например, лосьона Элоком®) является некомедогенность и отсутствие жирного блеска после нанесения. Именно поэтому данная форма является формой выбора для пациентов с острыми и хроническими воспалительными дерматозами в указанных локализациях в тех случаях, когда показаны топические ГКС (например, простой и аллергический дерматиты, псориаз волосистой части головы и др.).

Крем (эмульсия, или эмульсионная мазь) — плотная или жидкая эмульсионная лекарственная форма, состоящая из жира или жироподобного вещества, смешанного с водой в соотношении 2:1 и менее [2, 6]. Входящая в состав крема вода, испаряясь, охлаждает кожу, вызывает сужение кровеносных сосудов и обуславливает противовоспалительное

действие. Эта лекарственная форма напоминает по физико-химическим свойствам естественную водно-липидную мантию кожной поверхности и хорошо переносится [6, 11, 15]. Анализ показал, что основа современных ГКС-кремов включает большое количество ингредиентов (табл. 2, 3).

Мазь — наиболее часто употребляемая в дерматологии лекарственная форма, основу которой составляют жиры или жироподобные вещества. Жировые основы смягчают и увлажняют сухую, шелушащуюся кожу, улучшают её эластичность, размягчают корки и чешуйки, препятствуют испарению. Поэтому они усиливают воспаление, способствуют разрешению инфильтрации кожи и проникновению в глубь кожи включённых в основу фармакологических веществ [6]. Основы ГКС-мазей включают гораздо меньше компонентов по сравнению с кремами (см. табл. 2, 3).

Современные основы как кремовые, так и мазевые могут включать несколько групп химических веществ: жиры и жироподобные вещества, эмульгаторы, увлажнители (хумиктанты), вещества, способствующие более глубокому проникновению средства в глубь кожи, консерванты и растворители (см. табл. 1).

Традиционными *жировыми и жироподобными веществами* являются ланолин, вазелин, различные воски, животные жиры (свиное нутряное сало и др.), растительные и минеральные масла, гидрогенизированные масла и др. В последние годы их успешно заменяют синтетические мазевые основы: полиэтиленгликоли, производные целлюлозы, фосфолипиды и др. Они хорошо переносятся кожей, легко в неё проникают и удаляются с поверхности, не окисляются и не разлагаются. Синтетические основы не ожиривают кожу, слабо препятствуют испарению влаги и хорошо эмульгируются [2, 6, 7].

Таблица 2

Сравнительная характеристика составов основ, содержащих воду (эмульсия, крем, гель), некоторых наружных глюкокортикоидов (по данным фирм-производителей)

Коммерческое название препарата	Форма	Состав основы
Адвантан®	Эмульсия	Триглицериды средней цепи, софтизан 378, полиоксиэтилен-2-стерильный спирт, глицерин 85%, бензиловый спирт, эдетат динатрия, вода очищенная
	Крем	Децилолеат, глицерина моностеарат, цетилстерильный спирт, твердый жир, софтизан 378, полиоксил-40-стеарат, глицерин 85%, эдетат динатрия, бензиловый спирт, бутилгидрокситолуол, вода очищенная
Акридерм®	Крем	Метилпарагидроксибензоат (нипагин), парафин, вазелин, пропиленгликоль, вазелиновое масло, воск эмульгирующий, динатрия эдетат (трилон Б), натрия сульфата гептагидрат, вода очищенная
Белогент®	Крем	Хлоркрезол, натрия дигидрофосфат моногидрат, фосфорная кислота, белый вазелин, минеральное масло, макрогол цетостеариловый эфир 22, цетостеариловый спирт, натрия гидроксид, вода очищенная
Дермовейт®	Крем	Глицерина моностеарат, арлацель 165, заменитель пчелиного воска 6621, спирт кетостеариловый, пропиленгликоль, хлоркрезол, натрия цитрат, лимонной кислоты моногидрат, вода очищенная
Кандид Б	Крем	Белое вазелиновое желе, жидкий парафин, цетомакроголь воска, бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, бутилированный гидрокситолуол, пропиленгликоль, однозамещенный фосфат натрия, безводный фосфорнокислый натрий, очищенная вода
Пимафукорт	Крем	Натрия цитрат, эмульгатор F, сорбитана стеарат, воск цетилэфирный, цетиол, макрогола стеарат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, вода очищенная
Травокорт	Крем	Полисорбат 60, сорбитана моностеарат, кетостеариловый спирт, парафин тяжелый жидкий, парафин светлый сухой, натрия эдетат, вода очищенная
Тридерм®	Крем	Жидкий парафин, белый вазелин, цетостеариловый спирт, пропиленгликоль, цетомакроголь-1000, бензиловый спирт, натрия двухосновный фосфат дигидрат, фосфорная кислота, натрия гидроксид, вода очищенная
Элоком®	Крем	Гексиленгликоль, фосфорная кислота, пропиленгликоля стеарат, спирт стеариловый, эфир цетилстеариловый, титана диоксид, крахмала октенилсукцината алюминиевая соль, белый воск, белый вазелин, вода очищенная

Таблица 3

Сравнительная характеристика составов мазевых основ некоторых наружных глюкокортикоидов (по данным фирм-производителей)

Коммерческое название препарата	Форма	Состав основы
Адвантан®	Мазь	Белый воск, жидкий парафин, эмульгатор E, белый вазелин, вода очищенная
	Жирная мазь	Белый мягкий парафин, жидкий парафин, воск микрокристаллический, гидрогенизированное касторовое масло
Белогент®	Мазь	Минеральное масло, белый вазелин
Белосалик®	Мазь	Минеральное масло, вазелин
Гиоксизон®	Мазь	Метилпарагидроксибензоат (нипагин), масло вазелиновое, вазелин медицинский
Дермовейт®	Мазь	Пропиленгликоль, сорбитана сесквиолеат, парафин белый мягкий
Лоринден С®	Мазь	Воск белый, вазелин белый
Лоринден А®	Мазь	Пропиленгликоль, ланолин, парафин белый мягкий
Пимафукорт®	Мазь	Жидкий парафин, полиэтилен
Порлькортолон®	Мазь	Ланолин, лимонная кислота, пропиленгликоль, вазелин белый
Тридерм®	Мазь	Жидкий парафин, белый вазелин
Фторокорт®	Мазь	Метилпарагидроксибензоат, стеариновая кислота, полисорбат 60, цетиловый спирт, жидкий парафин, глицерин 85%, вода очищенная
Локоид®	Мазь	Вазелиновое масло, полиэтилен
Синафлан®	Мазь	Пропиленгликоль, вазелин, ланолин безводный, церезин
Флуцинар®	Мазь	Пропиленгликоль, лимонная кислота, ланолин безводный, вазелин белый
Элоком®	Мазь	Гексиленгликоль, фосфорная кислота, пропиленгликоля стеарат, белый воск, белый вазелин, вода очищенная
Элоком С®	Мазь	Гексиленгликоль, пропиленгликоля стеарат, белый воск, белый вазелин, вода очищенная

Ланолин, традиционно входивший в состав кремов и мазей в классической дерматологии, в настоящее время используется крайне редко при производстве основ ГКС-кремов, несколько чаще — при производстве мазей (см. табл. 2, 3). Это вещество является продуктом сальных желез овец. Оно представляет собой смесь этерифицированных высших жирных кислот, алифатических алкоholes, холестерина и др. К положительным качествам ланолина относят высокую гигроскопичность и способность впитывать воду, что оказывает на кожу охлаждающее и смягчающее действие [6, 9]. Отмечают позитивное свойство ланолина быстро смешиваться с водой и выступать в роли качественного эмульгатора [2, 6]. Вместе с тем состав ланолина крайне variabelен и во многом зависит от влажности, окружающей температуры воздуха и даже метода его получения и качества очистки. Ланолин также очень подвержен окислению. Именно поэтому при промышленном производстве основ к ланолину добавляют такой антиоксидант, как гидрокситолуэн [11, 15].

Имеются единичные публикации, указывающие на возможные сенсибилизирующие свойства ланолина [12]. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения. Другие авторы подчеркивают, что встречаемость сенсибилизации к ланолину составляет не более чем 1:1 000 000. Считается, что в роли сенсибилизатора может выступать скорее не ланолин, а примеси анионных детергентов, используемых при обработке овечьей шерсти [12]. В настоящее время с целью уменьшения риска сенсибилизации ланолин не только тщательно очищают, но и подвергают гидролизу, этоксилированию, ацетилованию и фракционированию [11, 15]. Так, спиртовая фракция ланолина — эуцерин, является компонентом многих средств для базового ухода, выпускаемых в странах Европы [11].

В настоящее время широко используют минеральные жировые и жироподобные основы твердой и жидкой консистенции. К твердым основам относят вазелин и твердый парафин, а к жидким — вазелиновое масло (жидкий парафин), минеральные масла и пропиленгликоль [6, 7].

Вазелин является смесью твердых и жидких углеводородов, получаемой при фракционной дистилляции нефти, и представляет собой белое, вязкое, липкое маслообразное вещество, не имеющее запаха. Это вещество малоаллергенно, хорошо смягчает и увлажняет кожу за счет пленкообразующего эффекта [6, 9]. По выраженности окклюзивного эффекта вазелин считают «золотым стандартом» по отношению к другим веществам. Так, известно, что он уменьшает трансэпидермальную потерю воды в 170 раз больше, чем оливковое масло [2]. В дерматокосметологии более часто применяют белый вазелин, отличающийся высокой степенью очистки по сравнению с желтым [6, 8]. К негативным каче-

ствам вазелина можно отнести жирный блеск кожи после его нанесения, именно поэтому он редко используется в чистом виде, как видно из состава большинства ГКС-мазей [2, 6, 7].

Парафины представляют собой очищенные фракции нефти. Искусственный вазелин — смесь твердого парафина, жидкого парафина и цезерина (воск). Эта смесь используется как уплотнитель без эмульгирующих свойств, характерных для воска [5, 6].

Воски — собирательная группа жироподобных аморфных веществ, разных по составу и происхождению. Различают воски животные (пчелиный, ланолин, спермацет и др.), растительные (японский, карнаубский, канделильский и др.), ископаемые (озокерит, церезин, монтан-воск) и искусственные. Растительные и животные воски состоят главным образом из сложных эфиров жирных кислот и одноатомных спиртов. Ископаемые воски представляют собой смесь предельных углеводородов. Искусственные воски получают из продуктов нефтепереработки (парафина, низкомолекулярного полиэтилена), их еще называют воскоподобными веществами [7, 8, 10]. Воски обладают химической устойчивостью, не подвержены окислению, водостойки, имеют достаточную твердость и высокую температуру плавления. В различных косметических средствах (эмульсионные кремы, губные помады, блеск для губ, декоративные карандаши и др.) они выполняют роль структурообразующих компонентов, влияющих на плотность и термостойкость изделий. Так, белый воск часто используется в качестве сгущающей основы для различных кремов и помад. Его особенность состоит в том, что он хорошо впитывается кожей и придает ей упругость [6, 9, 10].

Стеариновая (октадекановая) кислота — одна из самых распространенных в природе насыщенных жирных кислот (от греч. *steatos* — жир). Стеариновую кислоту получают из растительных масел, а в промышленности возможно также получение из животных жиров. Ее используют в производстве косметики и пищевых продуктов в качестве эмульгатора для стабилизации эмульсий. Производные стеариновой кислоты называют стеаратами (например, глицерилстеарат и др.). Они используются в качестве смягчающих агентов и эмульгаторов. В частности, глицерилстеарат представляет собой эфир трехатомного спирта глицерина и стеариновой кислоты. Источником глицерилстеарата служит растительное сырье (возможен также биохимический синтез). Глицерилстеарат выступает в роли эмульгатора для стабилизации эмульсий в кремах, косметических сливках, туши и т. д. [5, 8].

Смесь цетилового и стеарилового спиртов (цетарильный спирт) — производное восков и жиров. Используется как жироподобная основа, а также как эмульгатор и растворитель [7, 8].

Растительные жиры (масла) состоят в основном из триглицеридов и жирных кислот. Их обычно вво-

дят в небольшом количестве в состав лекарственных и косметических препаратов. Например, касторовое масло, входящее в состав жирной мази Адвантан® , хорошо переносится, смягчает кожу, предохраняет ее от излишней сухости. Известно, что касторовое масло является хорошим растворителем, действует антисептически, не прогоркает, легко смывается и не загрязняет одежды. Животные жиры в чистом виде в промышленном производстве практически не используются из-за высокой склонности к окислению [11, 15].

Следует также помнить, что вещества, относящиеся к липидным полиэфирам с короткой цепью (кокосовое масло, триглицериды, эфиры ланолина, синтетические эфиры ненасыщенных жирных кислот типа сорбитола олеата или линолеата ланолина), легко проникают в устье сально-волосяного аппарата и могут способствовать комедогенезу [6, 9]. Этим можно отчасти объяснить комедогенный эффект некоторых наружных препаратов [6, 11].

Важно подчеркнуть также, что свойство мазевых основ препятствовать испарению обратно пропорционально их эмульгирующей способности. Практически не эмульгирующийся с водой вазелин значительно сильнее препятствует испарению, чем более гидрофильные ланолин, полиэтиленгликоли и фосфолипидные основы. Традиционные жировые мазевые основы дают более выраженный окклюзионный эффект, чем синтетические водорастворимые [6].

Усилить проникновение того или иного средства в глубь кожи, в том числе ГКС, могут различные вещества-проводники: пропиленгликоль, салициловая кислота, мочевины, диметилсульфоксид (ДМСО) и др. (см. табл. 1). Как видно из табл. 2 и 3, пропиленгликоль входит в состав основ многих существующих на рынке топических ГКС. Аналогичный эффект могут давать и некоторые кератолитики, например, салициловая кислота (препараты Элоком С®, Дипросалик®, и др.). Такие вещества, как мочевины и ДМСО, не используют при производстве основ топических ГКС.

Эмульгаторы необходимы для стабилизации смеси двух или нескольких нерастворимых субстанций (см. табл. 1). Используются, как правило, при производстве кремовых основ (см. табл. 2). Такую роль могут выполнять жиры или жироподобные компоненты основы (например, ланолин и его производные), пропиленгликоль. Кроме того, к эмульгаторам, как указывалось выше, относят цетиловый и стеариловый спирты (или цетеариловый спирт). Эмульгирующими свойствами обладают также эфиры фосфорной кислоты, моностеарат глицерина и другие вещества (см. табл. 2, 3). Известно, что для различных типов эмульсий требуются различные типы эмульгаторов. Так, для эмульсий типа «масло в воде» чаще используют пропиленгликоль и цетеариловый спирт, а для эмульсий типа «вода в масле» — различные стеараты [6, 11, 15]. Подчеркивают

важность включения в топические ГКС хорошо переносимых кожей эмульгаторов, например, пропиленгликоля или производных ланолина (например, «wool wax» или «wool wax alcohols») [11, 15].

Увлажнители (хумиктанты) позволяют ввести в глубь кожи воду. К современным хумиктантам относят следующие [9, 11]:

1. Натуральные увлажняющие факторы (Natural moisturizing factors, или MNF): пирролидонкарболовая кислота, мочевины (в концентрации до 10%) и молочная кислота (в концентрации 5—10%).

2. Полиолы — низкомолекулярные гигроскопичные соединения, к ним относят глицерин и его производные, пропиленгликоль, сорбитол и его производные.

3. Макромолекулы (гликозоаминогликаны, коллаген, эластин, ДНК) и липосомы.

Анализ основ кремов с различными топическими ГКС показал, что в их состав наиболее часто входит пропиленгликоль или его производные (например, пропиленгликоля стеарат: Элоком®, крем, мазь, Элоком С®, мазь) (см. табл. 2 и 3).

Пропиленгликоль (PG) — по химической структуре представляет собой двухатомный спирт. Как и все спирты, обладает свойством хорошо удерживать воду, поэтому широко используется производителями наружных средств и косметической продукции в качестве гигроскопичного увлажняющего ингредиента. Пропиленгликоль используется как гигроскопическое вещество и как «несущий элемент», или растворитель, в растворах (лосьюнах), кремах и мазях. При применении пропиленгликоля в медицинских целях учитываются его консервирующие, стерилизующие, бактерицидные, стабилизирующие, смазочные свойства, нетоксичность, свойства растворителя [11, 15]. Поверхностно-активные вещества, являющиеся продуктами конденсации пропиленгликоля с окисью этилена, предлагают для самых разнообразных целей: уменьшения отеков, в качестве увлажнителей для наружных лекарственных форм, различных смазок (презервативы, массажные кремы и др.) [5, 7, 8].

Такие хумиктанты, как глицерин и его производные, обнаружены в эмульсии и креме Адвантан®. Гексиленгликоль представляет собой спирт из группы гликолей, который также может выступать в роли хумиктанта (крем, мазь Элоком®).

Консерванты не обязательно включать в состав мазей. Вместе с тем они необходимы в основах, содержащих воду, из-за риска быстрой контаминации их бактериями и дрожжеподобными грибами [11, 15]. Консерванты также предотвращают легко окисляющиеся компоненты жировой основы от прогоркания. Считают, что «идеальный» консервант должен быть нетоксичным, не раздражать кожу, не сенсibilизировать, не иметь запаха и цвета и эффективно работать даже при низких концентрациях. Кроме того, консервант не должен всту-

пать во взаимодействие с действующим средством и компонентами основы [11]. В изученных нами основах не было обнаружено консервантов, зарекомендовавших себя как токсичные или сенсibiliзирующие агенты. Обращают на себя внимания те основы, в которые в качестве консерванта включен только пропиленгликоль, обладающий и другими свойствами, что позволяет минимизировать количество ингредиентов (например, крем, мазь Элоком®). В частности, пропиленгликоль в составе крема и мази Элоком® обладает свойствами увлажняющего компонента, антиоксиданта с легким антибактериальным действием.

В качестве растворителей используют воду, изопропиловый спирт, пропиленгликоль, глицерин, этанол, эфир, ацетон, хлороформ, метанол. Показано, что наибольшим раздражающим свойством могут обладать эфир, ацетон, хлороформ, метанол [2, 11]. Следует подчеркнуть, что ни один из потенциально раздражающих кожу растворителей не выявлен в основах топических ГКС.

В последние годы особое внимание обращают на соответствие pH наружного средства кислотности поверхности кожи. Именно при слабокислом pH кожа обеспечивает защиту от большинства бактерий, грибов и некоторых вирусов [1, 9, 11]. Активизация флоры на фоне применения топических ГКС является одним из факторов, ограничивающих как назначение, так и сроки применения. В связи с этим особого внимания заслуживают основы ГКС, в состав которых включены буферные системы. Так, замещенный фосфат натрия дигидрат является буферной системой. Подобные системы способны поддерживать определенную концентрацию ионов водорода H⁺, т. е. определенную кислотность среды. Кислотность буферных растворов почти не изменяется при их разбавлении или при добавлении к ним некоторых количеств кислот или оснований. Буферные системы имеют важнейшее значение для жизнедеятельности организма. В частности, буферные системы определяют гомеостаз кислотности различных биологических жидкостей (крови, лимфы, межклеточных жидкостей). Включение в состав основ топических ГКС однозамещенного фосфата натрия дигидрата (крем Кандид Б®), двухосновного фосфата дигидрата (крем Тридерм®), а также фосфорной кислоты (крем Белогент®, крем Тридерм®, крем, мазь Элоком®), безводного фосфорнокислого натрия (крем Кандид Б®), натрия сульфата гептагидрата (крем Акридерм®), цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты (крем Дермовеит®), натрия гидроксида (крем Белогент®, крем Тридерм®) является одним из способов поддержать кислотность средства.

При анализе компонентов основы топических ГКС мы обратили внимание, что только в крем Элоком® включены такие вещества, как диоксид титана и октенилсукцинат алюминия.

Диоксид титана — белое порошкообразное вещество. В косметическом производстве используется высокоочищенный и тонкодисперсный диоксид титана, обладающий способностью отражать УФ-лучи. Это вещество относят к минеральным экранам [1, 9]. Диоксид титана не вызывает аллергию и не раздражает кожу. В зависимости от конкретных условий его применяют как наполнитель, как белый пигмент, как фотозащитную добавку в различных изделиях — пудре, тенях для век, губной помаде, антиперспирантах, защитных кремах [8, 9].

Октенилсукцинат алюминия — вещество, получаемое из растительного крахмала. Он присутствует в различных средствах по уходу за кожей и считается одним из наиболее безопасных для человеческого организма соединений алюминия. Алюминий в том или ином виде присутствует в составе некоторых косметических препаратов и кремов. Так, различные соединения алюминия являются обязательными компонентами большинства солнцезащитных кремов. Дело в том, что основным действующим веществом многих фотопротективных средств является диоксид титана. Однако сами по себе частицы этого вещества могут слипаться, что значительно снижает заявленную эффективность средства. Поэтому в указанные средства производители добавляют гидрооксид алюминия — он «обволакивает» частички диоксида титана и препятствует их слипанию [7, 8]. Вместе с тем в состав основы крема Элоком® входят такие сильнополярные соединения, как стеариловый спирт и цетилстеариловый эфир, которые, как известно, усиливают фотопротективный эффект диоксида титана [8, 11].

Таким образом, в состав крема Элоком® включены вещества, обладающие фотопротективными свойствами, что позволяет выбирать именно этот топический ГКС для нанесения на участки кожи, подверженные инсоляции (например, кожа лица, шеи, зоны декольте, кистей и др.) при стероидчувствительной патологии, в том числе — при фотодинамических и фототравматических реакциях. Кроме того, включение в состав крема порошкообразных инертных веществ усиливает противовоспалительное действие основы за счет увеличения площади поверхности испарения [6]. Указанное является классическим приемом в традиционной дерматологии — на нем основано создание кремов, включающих порошкообразные вещества (например, крем Унны).

Таким образом, рационально подобранная основа крема и мази Элоком® способствует увеличению эффективности терапии и сама по себе обладает дополнительными преимуществами: сбалансированным pH, фотопротективными свойствами и антибактериальной активностью, открывающей возможность профилактики развития вторичной инфекции.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что правильный выбор лекарственной формы для наружной терапии во многом определяет её эффективность. Так как противовоспалительное действие современных ГКС на кожу значительно превосходит физическое действие основы, стероидные кремы на синтетической основе можно назначать даже при остром воспалении с умеренным мокнутием. Кремы, содержащие ГКС, применяют также при подострых воспалительных процессах. Применение ГКС-мазей показано при хроническом воспалении кожи, сопровождающемся застойной гиперемией, шелушением, инфильтрацией и лихенификацией. Специалистам следует помнить, что выбор лекарственных форм определяется не этиологией дерматоза, а степенью остроты воспаления, локализацией поражения и его распространённостью. Важно еще раз напомнить о необходимости назначения топических ГКС строго по показаниям.

Литература

1. Аравийская Е.Р., Ковалева С.В. Косметика в аптеке. — М.: МЦФЭР, 2006. — 208 с.
2. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология: Учебное пособие. — М.: Медицина, 2003. — 400 с., ил.
3. Веселова М.О. Проблемы кожи: угревая сыпь, себорея. Современный взгляд на лечение и профилактику. — СПб: ИГ «Весь», 2005. — 96 с.
4. Вилламо Х. Косметическая химия: Пер. с фин. — М.: Мир, 1990. — 288 с.
5. Гольцева И. Зеркало здоровья и красоты. М.: Изд. Новости, 1993. — 228 с.
6. Красносельских Т.В., Михеев Г.Н. Основы наружной терапии болезней кожи. // в кн. Основы наружной терапии болезней кожи. Васкулиты кожи / Под ред. Е.В. Соколовского. — СПб.: Сотис, 1999. — 191 с.
7. Папий Н.А. Медицинская косметика: Практ. пособие для врачей. — Мн.: Беларусь, 1998. — 175 с.
8. Растительная косметика и уход за кожей // Авт.-сост.: И. Путьский, В. Прохоров. — М.: Махаон; Мн.: Книжный дом, 2000. — 192 с.
9. Руководство по дерматокосметологии / Под ред. Е.Р. Аравийской и Е.В. Соколовского. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 632 с.
10. Эрнандес Е., Марголина А., Петрухина А. Липидный барьер кожи и косметические средства. Изд. третье, дополненное. М.: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ», 2005. — 400 с.
11. Baran R., Maibach H.I. Textbook of cosmetic Dermatology. — Martin Dunitz Ltd, 1998. — P. 99—167.
12. Breit R., Bandmann H.J. Contact Dermatitis. XXII. Dermatitis from lanolin // Brit J Dermatol, 1973. — Vol. 88. — P. 414—415.
13. Feldmann R.J., Maibach H.I. Regional variation in percutaneous penetration of 14C cortisol in man // J Invest Dermatol, 1967. — Vol. 48. — P. 181—183.
14. Stoughton R.B., Wullich K. The same glucocorticoid in brand-name products: does increasing the concentration result in greater topical biologic activity? // Arch Dermatol, 1989. — Vol. 125. — P. 1509—1511.
15. Sterry W., Paus R., Burgdorf W. Dermatology. — Thieme Clinical Companions, 6-th Edition, 2006. — P. 583—609.

Элоком®

мометазона фураат 0,1%

Эталон лечения аллергодерматозов у детей и взрослых¹



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

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

Краткая инструкция по медицинскому применению

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

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА

А.Л. БАКУЛЕВ, С.С. КРАВЧЕНЯ, Н.А. СЛЕСАРЕНКО, А.А. ШАБОГИНА

Efficacy and safety of treatment of patients suffering from severe forms of psoriasis

A.L. BAKULEV, S.S. KRAVCHENYA, N.A. SLESARENKO, A.A. SHABOGINA

Об авторах:

А.Л. Бакулев — зам. главного врача по лечебной работе клиники кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», профессор кафедры кожных и венерических болезней, д.м.н.

С.С. Кравченя — зав. отделением клиники кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», ассистент кафедры кожных и венерических болезней, к.м.н.

Н.А. Слесаренко — зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского Росздрава», д.м.н., профессор

А.А. Шабогина — к.м.н., зав. отделением клиники кожных и венерических болезней

Проведена сравнительная клинико-лабораторная и ультразвукографическая оценка эффективности и безопасности применения препаратов инфликсимаб (Ремикейд®), циклоспорин А, а также фотохимиотерапии с использованием оксоралена у 90 больных, страдающих тяжелым бляшечным псориазом и псориатической эритродермией в фазе прогрессирования процесса. Показано, что препарат инфликсимаб (Ремикейд®) является высокоэффективным средством лечения тяжелого бляшечного псориаза и псориатической эритродермии, обеспечивающим отчетливое уменьшение воспалительных явлений как в эпидермисе, так и в дерме и нормализующим процессы эпидермальной кератинизации. Проведение длительного поддерживающего лечения инфликсимабом оказывает благоприятное влияние на течение тяжелого псориаза у пациентов и является вполне безопасным. Курсовое применение циклоспорина А и общей фотохимиотерапии в аналогичных условиях весьма эффективно, однако терапевтическое действие кратковременно. После окончания вышеназванной терапии в течение года наблюдения у пациентов развиваются рецидивы дерматоза прежней степени тяжести и распространенности. Курсовое использование циклоспорина А и фотохимиотерапии, по данным ультразвукографических исследований, оказывает лишь частичное влияние на патологические процессы в коже больных псориазом и сопровождается рядом нежелательных побочных реакций.

Ключевые слова: псориаз, тяжелое течение, эритродермия, клиническая эффективность, ультразвукография, безопасность, инфликсимаб (Ремикейд®), циклоспорин А, фотохимиотерапия.

A comparative clinical, laboratory and ultrasonic assessment of the efficacy and safety of Infliximab (Remicade®) and cyclosporine A as well as photochemotherapy on the basis of Oxsoresalen in 90 patients suffering from severe plaque psoriasis and psoriatic erythroderma at the progression stage. Clinical and ultrasonic assessment demonstrated that Infliximab (Remicade®) is a highly efficient drug for treatment of severe plaque psoriasis and psoriatic erythroderma providing an evident reduction in inflammatory changes both in the epidermis and dermis as well as normalizing epidermal keratinization processes. A long-term maintenance treatment with Infliximab positively modifies the course of severe psoriasis in patients and is quite safe. A course of treatment with cyclosporine A and general photochemotherapy is quite efficient under similar conditions but its action is short-term. After the completion of the above-mentioned therapy, patients develop dermatosis relapses of the same severity and extent during a year of follow-up. According to the ultrasonic examination results, a course of treatment with cyclosporine A and photochemotherapy has a partial effect on pathohistology processes in psoriatic patients as well as entails a number of adverse effects.

Key words: psoriasis, severe course, erythroderma, clinical efficacy, ultrasonography, safety, Infliximab (Remicade®), cyclosporine A, photochemotherapy.

Несмотря на большое количество современных средств и методов лечения псориаза, проблема эффективной и безопасной терапии больных с данным заболеванием сохраняет свою актуальность в современной дерматологии [1]. Хроническое течение псориаза оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни пациентов; больным требуется

проведение регулярных курсов терапии [2, 3]. При этом использование эффективных при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания лекарственных препаратов (метотрексат, циклоспорин А) и методов лечения (фотохимиотерапия) сопровождается серьезными побочными эффектами и в ряде случаев не обеспечивает длительной ремиссии данного дерматоза [1, 4].

Внедрение в последнее десятилетие антицитокиновых препаратов произвело настоящую революцию в терапии больных псориазом. Европейские

методические рекомендации 2009 г. содержат информацию по следующим биологическим агентам, рекомендованным EADV для применения в клинической практике при псориазе: адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, устекинумаб, алефацепт, эфализумаб [5]. В России для лечения псориаза и/или псориатического артрита в настоящее время разрешены к применению следующие биологические препараты: инфликсимаб (Ремикейд®) — при хроническом бляшечном псориазе и псориатическом артрите; адалимумаб (Хумира) — при псориатическом артрите. Наибольший клинический опыт как во всем мире, так и в России накоплен по препарату инфликсимаб (Ремикейд®), который реально используется в клинической практике дерматовенерологами России на долговременной основе.

Селективное иммуносупрессивное средство инфликсимаб — это химерные (мышьиные/человеческие) моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α (ФНО- α) класса IgG1 с человеческой последовательностью в неизмененных сегментах и мышиной последовательностью в варьируемых участках легких и тяжелых цепей. Инфликсимаб применяют для лечения взрослых больных тяжелым и среднетяжелым псориазом, если они не отвечают на другие системные методы терапии, не дают эффекта, в случаях их непереносимости или при наличии противопоказаний. Кроме того, инфликсимаб применяют для лечения активного прогрессирующего псориатического артрита [1, 4–6].

Инфликсимаб обладает высокой специфичностью в отношении ФНО- α . Он взаимодействует как с растворимым, так и с трансмембранным, а также связанным с рецепторами ФНО- α . Препарат имеет два механизма действия: связывание растворимого ФНО- α приводит к нейтрализации его провоспалительной активности; взаимодействие с ФНО- α на поверхности клеток приводит к уничтожению последних, возможно, в результате активации комплемента и/или антителозависимой клеточной цитотоксичности. С фармакокинетической точки зрения немаловажным является следующее обстоятельство: период полувыведения инфликсимаба составляет в среднем 9,5 дня, а полное выведение активного вещества происходит в течение 6 мес. Таким образом, обеспечивается довольно большая длительность действия инфликсимаба [7, 8].

В последние годы накоплен большой опыт, отражающий эффективность применения инфликсимаба при псориазе [9, 10]. Тем не менее оценка эффективности и безопасности применения данного биологического агента в клинической практике в сравнении с циклоспорином А и фотохимиотерапией представляется весьма интересной.

Целью исследования явилась сравнительная клиничко-лабораторная и ультразвукографическая оценка эффективности и безопасности применения препаратов инфликсимаб (Ремикейд®), цикло-

спорин А, а также фотохимиотерапии с использованием фотосенсибилизатора оксоралена у больных тяжелым бляшечным псориазом и псориатической эритродермией в фазе прогрессирования.

Материал и методы

Под наблюдением находились 90 больных псориазом (55 мужчин и 35 женщин). Возраст пациентов варьировал от 24 до 63 лет (средний возраст $41,6 \pm 0,3$ года), длительность заболевания — от 2 до 27 лет (в среднем $5,9 \pm 0,2$ года). Продолжительность настоящего рецидива у 25 пациентов составляла 2–3 нед., у 32 — до 3 мес., у 13 — до 6 мес., у 20 — более 1 года.

У 60 больных диагностирован тяжелый экссудативный бляшечный псориаз, у 30 — псориатическая эритродермия. У всех больных псориаз находился в фазе прогрессирования. Индекс *PASI* варьировал от 38 до 67 баллов (средний — 49 баллов).

У 30 пациентов в качестве монотерапии применялся инфликсимаб (Ремикейд®) (производитель — компания «Shering Plough»), форма выпуска — порошок для инъекций, 100 мг во флаконе, из расчета 5 мг на 1 кг массы тела на инфузию по схеме: 3 инфузии — 0,2 и 6-я недели терапии; далее — поддерживающая терапия каждые 8 нед.

У 30 больных в качестве монотерапии использовался препарат циклоспорин А из расчета 3,5 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 42 дней.

Остальным 30 пациентам проводилась фотохимиотерапия с пероральным приемом фотосенсибилизирующего препарата из расчета 0,8 мг на 1 кг массы тела в сутки оксоралена с режимом 4 раза в неделю, в разовых дозах облучения от 1 до 8 Дж/см², на курс 24 процедуры (суммарная доза 40 Дж/см²).

Топическую или какую-либо иную терапию больные не получали.

Всем пациентам до начала лечения проводили рентгеноскопию органов грудной клетки для исключения туберкулеза легких, женщинам репродуктивного возраста осуществляли скрининг-тестирование для исключения беременности.

Оценку клинических и лабораторных показателей проводили до лечения, на 43-й день наблюдения, а также через 3 мес. после начала лечения. Через год фиксировали количество рецидивов заболевания. Ультрасонографические исследования кожи проводили до лечения и через 42 дня терапии, с использованием ультразвуковой цифровой системы высокого разрешения *DUB* (фирма *TPM GmbH*, Германия), оснащенной датчиком с частотой 33 МГц и разрешением 78 мкм. Глубина проникновения сигнала не превышала 10–13 мм, что позволяло детально оценивать изменения в эпидермисе и дерме у наблюдавшихся больных. Длина сканируемого участка составляла 13 мм. Сканирование проводили в А- и В-режимах. Преобразование сигнала в цифровой с датчика 33 МГц производилось с частотой

100 МГц (усиление 40 дБ), в результате чего получалась двухмерная картина «среза» кожи 13×10 мм. Оценку состояния кожи пациентов до и после терапии осуществляли по следующим критериям: толщина эпидермиса и дермы, акустическая плотность эпидермиса и дермы; наличие пограничной линии между эпидермисом и дермой. Для визуализации и расчета количественных показателей использовали программное обеспечение, разработанное совместно фирмами *TRM GmbH* (Германия) и «АНТА-Мед» (Россия).

Тяжесть псориаза и качество жизни пациентов оценивали путем расчета индексов PASI (Psoriatic Area and Severity Index — индекс площади поражения и остроты заболевания) и DLQI (Dermatology Life Quality Index — дерматологический индекс качества жизни).

Для оценки безопасности терапии в сыворотке крови рутинными методами исследовали изменения концентрации аспартат-, аланинаминотрансферазы (АСТ и АЛТ соответственно), билирубина, креатинина, мочевины, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

В качестве контрольной группы обследовано 20 здоровых лиц (средний возраст $34 \pm 1,7$ года).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы *Microsoft Office Excel XP*. Использовали параметрический t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

До лечения у всех пациентов констатированы высокие значения индекса PASI (табл. 1, рис. 1а, 2а, 3а), а также значительное увеличение индекса DLQI. На 43-й день наблюдения во всех трех группах больных нами зарегистрировано статистически значимое уменьшение величины индексов PASI и DLQI. Наиболее выраженное снижение индекса PASI — более чем в 7,7 раза — отмечено у пациентов, применявших инфликсимаб ($p < 0,0001$; рис. 1б). В группах больных, получавших циклоспорин А и фотохи-

миотерапию с оксораленом, в эти сроки индекс PASI снижался в меньшей степени — соответственно в 3,3 и 2,8 раза ($p < 0,05$; см. табл. 1, рис. 2б, 3б). Таким образом, наиболее отчетливый регресс псориазных эффоресценций наступал у пациентов, лечившихся инфликсимабом.

На 43-й день терапии в группе больных, применявших инфликсимаб, констатировано более выраженное статистически значимое повышение уровня качества жизни по сравнению с пациентами, получавшими циклоспорин А ($p < 0,0001$). На фоне фотохимиотерапии с оксораленом достоверных изменений индекса DLQI не выявлено ($p > 0,05$; см. табл. 1).

В группе больных, получавших инфликсимаб, через 3 мес. после начала курса лечения индекс PASI практически не изменялся ($p > 0,05$), псориазический процесс находился в стадии стабилизации (рис. 1в). Напротив, у пациентов, в лечении которых использовали циклоспорин А и фотохимиотерапию с оксораленом, констатировано прогрессирование заболевания (индекс PASI увеличился в 1,4 и 1,7 раза соответственно; $p < 0,0001$; табл. 2, рис. 2в, 3в).

В эти сроки наблюдения у больных псориазом, лечившихся инфликсимабом, ухудшения качества жизни нами не зарегистрировано. Вместе с тем у пациентов, применявших циклоспорин А, зафиксировано достоверное повышение индекса DLQI, а в группе больных, получивших курс фотохимиотерапии с оксораленом, величина данного индекса не только стала выше показателя после проведенной терапии, но даже превысила исходное значение.

Отдаленные результаты терапии мы оценивали через год после начала наблюдения за пациентами, регистрируя наличие или отсутствие рецидивов псориаза, а также их количество. В группе больных, применявших инфликсимаб, один рецидив псориаза отмечен лишь у 2 (6,7%) пациентов, у 28 (93,3%) больных обострений дерматоза в течение года не наблюдалось. В группах, получавших курсовое лечение циклоспорином А и фотохимиотерапией с оксораленом, обострение констатировали у всех боль-

Таблица 1

Величины индексов PASI, DLQI (в баллах) у больных псориазом до лечения и на 43-й день наблюдения ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты, получавшие инфликсимаб ($n = 30$)	p_1	Пациенты, получавшие циклоспорин А ($n = 30$)	p_1	Пациенты, получавшие фотохимиотерапию с оксораленом ($n = 30$)	p_1	p_2 / p_3
PASI	$\frac{52 \pm 1,56}{6,7 \pm 0,4}$	$< 0,0001$	$\frac{57,3 \pm 0,2}{16,9 \pm 0,4}$	$< 0,0001$	$\frac{59,9 \pm 0,2}{20,7 \pm 0,4}$	$< 0,0001$	$\frac{\leq 0,0001}{< 0,0001}$
DLQI	$\frac{25 \pm 0,5}{6 \pm 0,4}$	$< 0,0001$	$\frac{27 \pm 0,8}{18 \pm 0,1}$	$< 0,0001$	$\frac{24 \pm 1,56}{22 \pm 1,54}$	$> 0,05$	$\frac{\leq 0,0001}{< 0,0001}$

Примечание. В числителе — до лечения; в знаменателе — на 43-й день наблюдения; p_1 — достоверность различий показателей до лечения и на 43-й день наблюдения; p_2 — достоверность различий показателей на 43-й день наблюдения в группах, применявших инфликсимаб и циклоспорин А; p_3 — достоверность различий показателей на 43-й день наблюдения в группах, получавших инфликсимаб и фотохимиотерапию с оксораленом.

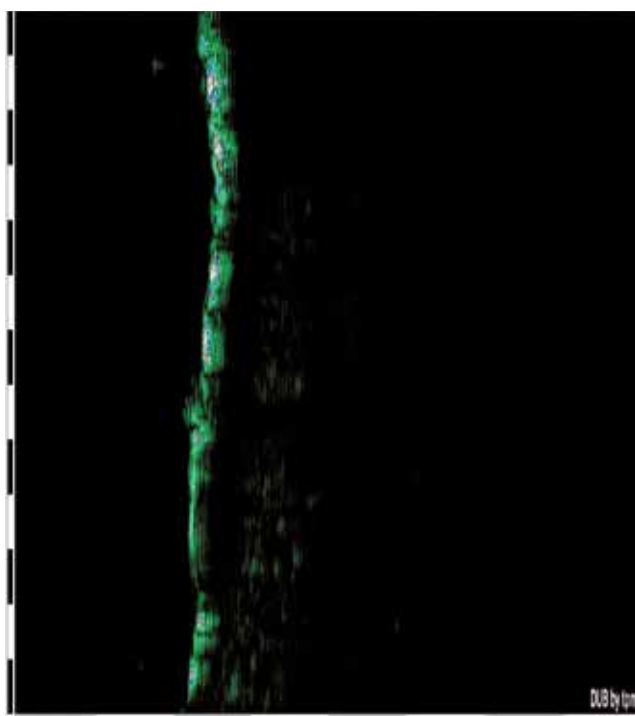
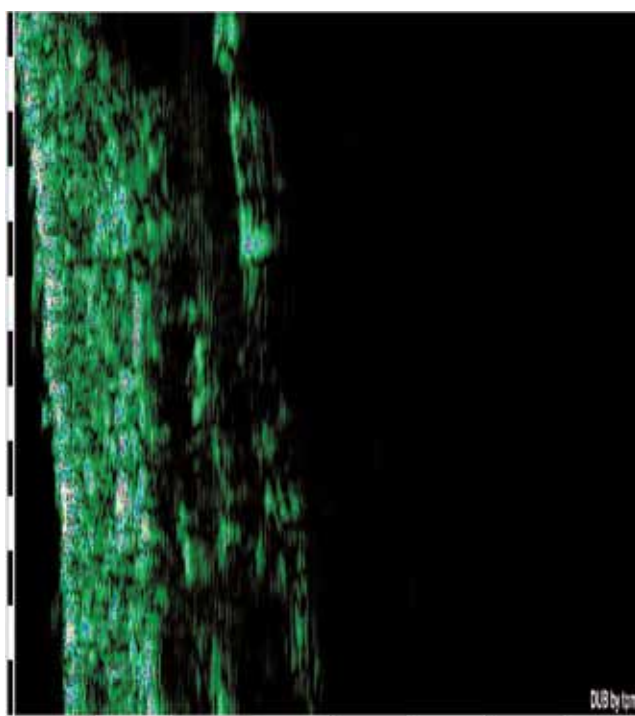
**а****г****б****д****в**

Рис. 1. Больной И., 47 лет, диагноз: псориатическая эритродермия, стадия прогрессирования. Лечение инфликсимабом. Здесь и на рис. 2 и 3: **а** — до лечения; **б** — на 43-й день терапии; **в** — через 3 мес. после лечения; **г** — сканограмма кожи больного до лечения; **д** — сканограмма кожи пациента после лечения

Таблица 2

Величины индексов PASI, DLQI (в баллах) у больных псориазом на 43-й день наблюдения и через 3 мес. ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты, получавшие инфликсимаб ($n = 30$)	p_1	Пациенты, получавшие циклоспорин А ($n = 30$)	p_1	Пациенты, получавшие фотохимиотерапию с оксораленом ($n = 30$)	p_1	p_2 / p_3
PASI	$6,7 \pm 0,4$ $7,8 \pm 0,1$	$> 0,05$	$16,9 \pm 0,4$ $24 \pm 0,1$	$< 0,0001$	$20,7 \pm 0,4$ $36 \pm 4,7$	$< 0,0001$	$< 0,0001$ $< 0,0001$
DLQI	$6 \pm 0,4$ $6 \pm 0,7$	$> 0,05$	$18 \pm 0,1$ $13 \pm 0,1$	$< 0,0001$	$22 \pm 1,54$ $28 \pm 0,1$	$< 0,0001$	$< 0,0001$ $< 0,0001$

Примечание. В числителе — на 43-й день наблюдения, в знаменателе — через 3 мес. после начала лечения; p_1 — достоверность различий показателей на 43-й день и через 3 мес. наблюдения; p_2 — достоверность различий показателей через 3 мес. наблюдения в группах, применявших инфликсимаб и циклоспорин А; p_3 — достоверность различий через 3 мес. наблюдения в группах, получавших инфликсимаб и фотохимиотерапию с оксораленом.

ных псориазом (100%). Так, у 4 (13,3%) пациентов, применявших циклоспорин А, зафиксирован один рецидив, у 18 (60%) — два, у 8 (26,7%) — три и более за год. У 2 (6,6%) пациентов, получавших фотохимиотерапию с оксораленом, нами отмечен один рецидив псориаза, у 5 (16,7%) — два, у 23 (76,7%) — три и более за год.

У пациентов исследуемых групп до лечения концентрации АСТ, АЛТ, билирубина, креатинина, мочевины, ГГТП, ЦИК в сыворотке крови статистически не отличались от таковых в контрольной группе (табл. 3). На 43-й день наблюдения у лиц, лечившихся инфликсимабом, содержание изучаемых лабора-

торных показателей практически не изменилось, оставаясь сопоставимым с контрольными данными ($p > 0,05$). Применение циклоспорина А в эти сроки наблюдения привело к увеличению в сыворотке крови пациентов уровня креатинина и мочевины (в 1,5 и 1,7 раза соответственно; $p < 0,001$), а также концентрации ГГТП и ЦИК (в 2,2 и 2,2 раза соответственно; $p < 0,001$). У больных, получивших курс общей фотохимиотерапии с оксораленом, отмечено значительное повышение в сыворотке крови содержания АСТ, АЛТ, общего билирубина (в 1,8, 2,8 и 2,5 раза соответственно; $p < 0,001$), а также ГГТП и ЦИК (в 2,3 и 2,4 раза соответственно; $p < 0,001$).

Таблица 3

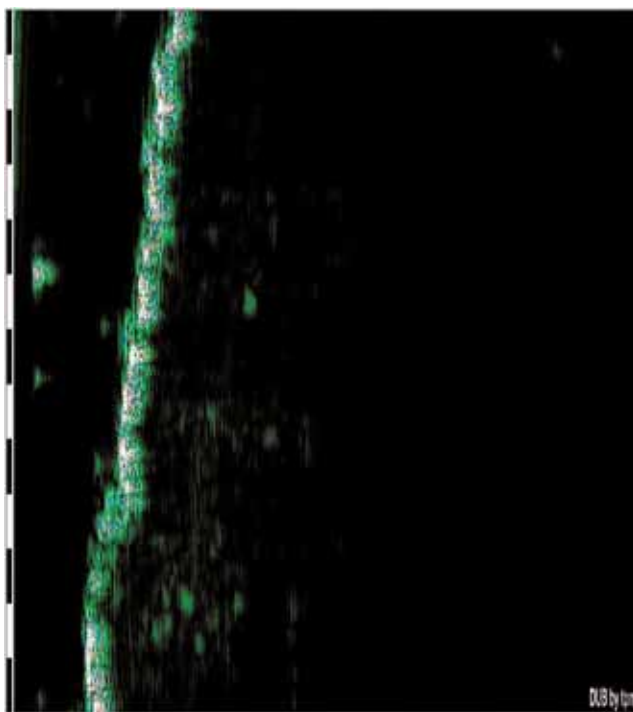
Биохимические показатели у больных псориазом до лечения и на 43-й день наблюдения ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 20$)	Пациенты, получавшие инфликсимаб ($n = 30$)	p_1 / p_2	Пациенты, получавшие циклоспорин А ($n = 30$)	p_1 / p_2	Пациенты, получавшие фотохимиотерапию с оксораленом ($n = 30$)	p_1 / p_2	p_3 / p_4
АСТ, Е/л	$29,8 \pm 0,2$	$27,8 \pm 0,8$ $28,1 \pm 0,2$	$> 0,05$ $> 0,05$	$28,8 \pm 0,1$ $28,7 \pm 1,1$	$> 0,05$ $> 0,05$	$30,1 \pm 0,1$ $56,7 \pm 0,2$	$> 0,05$ $< 0,001$	$> 0,05$ $< 0,001$
АЛТ, Е/л	$27,7 \pm 2,2$	$28,3 \pm 1,2$ $28,2 \pm 1,4$	$> 0,05$ $> 0,05$	$27,9 \pm 1,4$ $28,1 \pm 2,5$	$> 0,05$ $> 0,05$	$27,3 \pm 1,8$ $77,2 \pm 2,2$	$> 0,05$ $< 0,0001$	$> 0,05$ $< 0,001$
Общий билирубин, мкмоль/л	$8,2 \pm 0,8$	$8,6 \pm 0,4$ $8,9 \pm 0,5$	$> 0,05$ $> 0,05$	$8,7 \pm 0,1$ $9,1 \pm 0,8$	$> 0,05$ $> 0,05$	$9,7 \pm 0,1$ $25,1 \pm 0,8$	$> 0,05$ $< 0,001$	$> 0,05$ $< 0,001$
Креатинин, мкмоль/л	$86 \pm 0,4$	$84 \pm 0,7$ $83 \pm 0,8$	$> 0,05$ $> 0,05$	$87 \pm 0,1$ $129 \pm 0,2$	$> 0,05$ $< 0,001$	$85 \pm 0,1$ $87 \pm 1,2$	$> 0,05$ $> 0,05$	$< 0,001$ $< 0,05$
Мочевина, ммоль/л	$7,7 \pm 0,1$	$7,8 \pm 0,4$ $7,9 \pm 0,2$	$> 0,05$ $> 0,05$	$7,7 \pm 0,5$ $12,8 \pm 0,1$	$> 0,05$ $< 0,001$	$7,7 \pm 0,4$ $7,8 \pm 0,1$	$> 0,05$ $> 0,05$	$< 0,001$ $> 0,05$
ГГТП, Е/л	$26,1 \pm 0,2$	$27,0 \pm 0,1$ $27,2 \pm 0,7$	$> 0,05$ $> 0,05$	$26,4 \pm 0,5$ $57,2 \pm 0,1$	$> 0,05$ $< 0,001$	$26,7 \pm 0,4$ $63,2 \pm 0,1$	$> 0,05$ $< 0,0001$	$< 0,001$ $< 0,001$
ЦИК, усл. ед.	$24 \pm 0,1$	$25 \pm 0,8$ $27 \pm 0,7$	$> 0,05$ $> 0,05$	$23 \pm 0,5$ $51 \pm 0,1$	$> 0,05$ $< 0,001$	$26 \pm 1,5$ $62 \pm 0,1$	$> 0,05$ $< 0,0001$	$< 0,001$ $< 0,001$

Примечание. В числителе — до лечения, в знаменателе — на 43-й день наблюдения; p_1 — достоверность различий показателей в группах больных до лечения и контрольной группе; p_2 — достоверность различий показателей в группах больных до лечения и на 43-й день наблюдения; p_3 — достоверность различий показателей на 43-й день наблюдения в группах, получавших инфликсимаб и циклоспорин А; p_4 — достоверность различий показателей на 43-й день наблюдения в группах, получавших инфликсимаб и фотохимиотерапию с оксораленом.



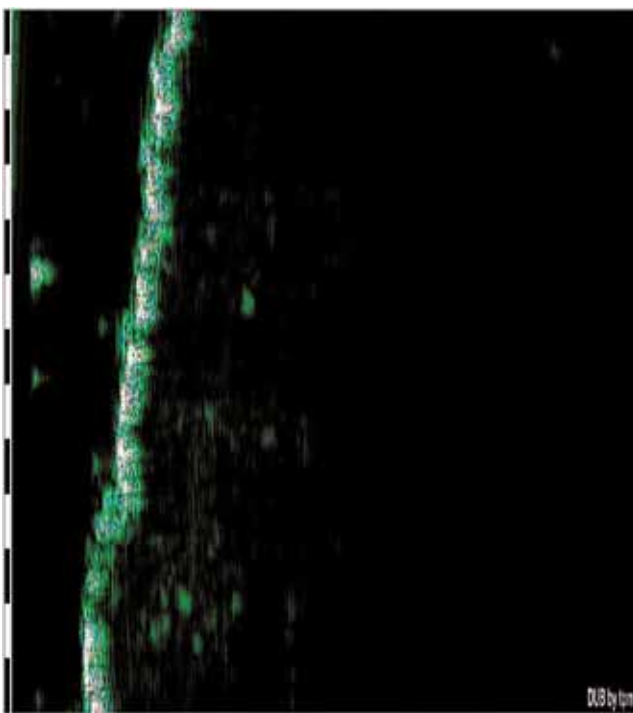
а



г



б



д

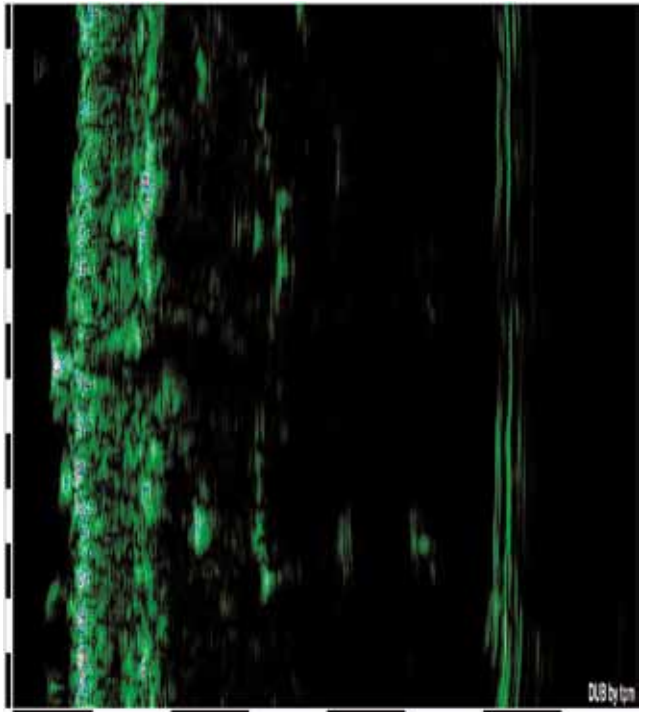


в

Рис. 2. Больной М., 39 лет, диагноз: бляшечный эксудативный псориаз — стадия прогрессирования. Лечение циклоспином А



а



г



б



д

Рис. 3. Больной Б., 21 год, диагноз: бляшечный экссудативный псориаз — стадия прогрессирования. Фотохимиотерапия с оксораленом

Таким образом, стандартное применение инфликсимаба в дозе 5 мг на 1 кг массы тела не приводило к изменениям функции печени, почек и развитию эндотоксемии. Использование циклоспорина А было сопряжено с нарушением азотистого обмена и выделительной функции почек, формированием эндогенной интоксикации в организме. Применение фотохимиотерапии с оксораленом в исследуемой группе больных псориазом способствовало развитию синдрома цитолиза, эндотоксикоза и нарушению пигментного обмена.

У больных, получавших инфликсимаб, через 3 мес. наблюдения все исследуемые лабораторные показатели практически не изменились и статистически не отличались от данных, полученных сразу после лечения ($p > 0,05$; табл. 4). У пациентов, лечившихся циклоспорином А, через 3 мес. после терапии нормализовался лишь уровень мочевины крови, концентрация креатинина в кровяном русле имела тенденцию к снижению, но оставалась достоверно выше (в 1,4 раза) контрольных цифр. Содержание ГГТП и ЦИК в сыворотке крови сохранялось высоким, не отличаясь достоверно от аналогичных данных сразу после лечения ($p > 0,05$). У лиц, получавших фотохимиотерапию с оксораленом, через 3 мес. после лечения нормализовался лишь уровень билирубина крови, содержание ГГТП снизилось в 1,9 раза, а концентрации АСТ, АЛТ, ЦИК оставались достаточно высокими и практически не отличались от показателей сразу после лечения ($p > 0,05$).

Таким образом, через 3 мес. наблюдения лишь в группе больных, получавших инфликсимаб, нами не зарегистрировано статистически значимых нарушений функции печени, почек и эндотоксемии. У больных, у которых применяли циклоспорин А и фотохимиотерапию с оксораленом, сохранялись изменения азотистого обмена, проявления синдрома эндогенной интоксикации и лабораторные признаки поражения печеночной ткани.

При ультрасонографии кожи здоровых лиц эпидермис на сканограммах выглядел в виде линейных структур высокой эхогенности, в которых визуализировались отдельные слои. Отграничение эпидермиса от дермы было контрастным, с ровным контуром, под эпидермисом выявлялась эхогенная дерма с одинаковой эхогенностью выше- и нижележащих частей. В ней определялись гипоэхогенные структуры протоков сальных и потовых желез, кровеносные сосуды. Глубже располагалась гиподерма, выглядывшая в виде гипо-, анэхогенной области, достаточно четко отграниченной от собственно дермы (рис. 4, табл. 5).

У больных псориазом до лечения констатировали отчетливое утолщение эпидермиса. Последний характеризовался неравномерной эхоплотностью, с наличием гипоэхогенных участков, что, вероятно, было связано с ультрасонографическим отображением у данной категории пациентов патоморфологических феноменов псориаза — паракератоза, гиперкератоза, акантоза, микроабсцессов. Под эпидермисом определялась гипоэхогенная область, сви-

Таблица 4

Биохимические показатели у больных псориазом на 43-й день и через 3 мес. наблюдения ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты, получавшие инфликсимаб ($n = 30$)	p_1	Пациенты, получавшие циклоспорин А ($n = 30$)	p_1	Пациенты, получавшие фотохимиотерапию с оксораленом ($n = 30$)	p_1	p_2 / p_3
АСТ, Е/л	$28,1 \pm 0,2$ $30,0 \pm 1,2$	$> 0,05$	$28,7 \pm 1,1$ $30,8 \pm 1,9$	$> 0,05$	$56,7 \pm 0,2$ $54,8 \pm 1,1$	$> 0,05$	$\geq 0,05$ $< 0,001$
АЛТ, Е/л	$28,2 \pm 1,4$ $29,9 \pm 2,5$	$> 0,05$	$28,1 \pm 2,5$ $29,2 \pm 2,8$	$> 0,05$	$77,2 \pm 2,2$ $70,9 \pm 10,1$	$> 0,05$	$\geq 0,05$ $< 0,001$
Общий билирубин, мкмоль/л	$8,9 \pm 0,5$ $9,1 \pm 0,9$	$> 0,05$	$9,1 \pm 0,8$ $10,7 \pm 0,6$	$> 0,05$	$25,1 \pm 0,8$ $10,1 \pm 0,7$	$< 0,001$	$\geq 0,05$ $> 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	$83 \pm 0,8$ $85 \pm 0,2$	$> 0,05$	$129 \pm 0,2$ $118 \pm 0,7$	$< 0,001$	$87 \pm 1,2$ $88 \pm 0,2$	$> 0,05$	$< 0,001$ $< 0,001$
Мочевина, ммоль/л	$7,9 \pm 0,2$ $8,3 \pm 0,2$	$> 0,05$	$12,8 \pm 0,1$ $7,8 \pm 0,9$	$< 0,001$	$7,8 \pm 0,1$ $7,9 \pm 0,4$	$> 0,05$	$> 0,05$ $> 0,05$
ГГТП, Е/л	$27,2 \pm 0,7$ $28,1 \pm 0,9$	$> 0,05$	$57,2 \pm 0,1$ $53 \pm 6,7$	$> 0,05$	$63,2 \pm 0,1$ $33,2 \pm 0,9$	$< 0,001$	$\leq 0,001$ $< 0,001$
ЦИК, усл. ед.	$27 \pm 0,7$ $26 \pm 0,5$	$> 0,05$	$51 \pm 0,1$ $49 \pm 3,3$	$> 0,05$	$62 \pm 0,1$ $58 \pm 6,7$	$> 0,05$	$< 0,001$ $< 0,001$

Примечание. В числителе — на 43-й день наблюдения; в знаменателе — через 3 мес. наблюдения; p_1 — достоверность различий показателей на 43-й день и через 3 мес. наблюдения; p_2 — достоверность различий показателей через 3 мес. наблюдения в группах, получавших инфликсимаб и циклоспорин А; p_3 — достоверность различий показателей через 3 мес. наблюдения в группах, получавших инфликсимаб и фотохимиотерапию с оксораленом.

Таблица 5

Ультрасонографические показатели кожи у больных псориазом до лечения и на 43-й день наблюдения ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица ($n = 20$)	Пациенты, получавшие инфликсимаб ($n = 30$)	p_1 / p_2	Пациенты, получавшие циклоспорин А ($n = 30$)	p_1 / p_2	Пациенты, получавшие фотохимиотерапию с оксораленом ($n = 30$)	p_1 / p_2	p_3 / p_4
Толщина эпидермиса, мкм	85 ± 2	98 ± 3 84 ± 5	$< 0,001$ $< 0,001$	97 ± 3 95 ± 1	$< 0,001$ $> 0,05$	99 ± 5 90 ± 2	$< 0,001$ $< 0,001$	$< 0,001$ $< 0,05$
Толщина дермы, мкм	1152 ± 12	1411 ± 17 1155 ± 15	$< 0,001$ $< 0,001$	1456 ± 14 1399 ± 12	$< 0,001$ $< 0,001$	1432 ± 11 1420 ± 30	$< 0,001$ $> 0,05$	$< 0,001$ $< 0,001$
Плотность эпидермиса, усл. ед.	85 ± 3	39 ± 4 89 ± 5	$< 0,001$ $< 0,001$	36 ± 4 38 ± 3	$< 0,001$ $> 0,05$	31 ± 7 46 ± 8	$< 0,001$ $< 0,001$	$< 0,001$ $< 0,001$
Плотность дермы, усл. ед.	24 ± 3	12 ± 7 23 ± 2	$< 0,001$ $< 0,001$	10 ± 2 15 ± 1	$< 0,001$ $< 0,01$	15 ± 2 16 ± 2	$< 0,001$ $> 0,05$	$< 0,001$ $< 0,001$

Примечание. В числителе — до лечения; в знаменателе — на 53-й день наблюдения; p_1 — достоверность различий показателей в группах больных до лечения и группе здоровых лиц; p_2 — достоверность различий показателей в группах больных до лечения и на 43-й день наблюдения; p_3 — достоверность различий показателей на 43-й день наблюдения в группах, получавших инфликсимаб и циклоспорин А; p_4 — достоверность различий показателей на 43-й день наблюдения в группах, получавших инфликсимаб и фотохимиотерапию с оксораленом.

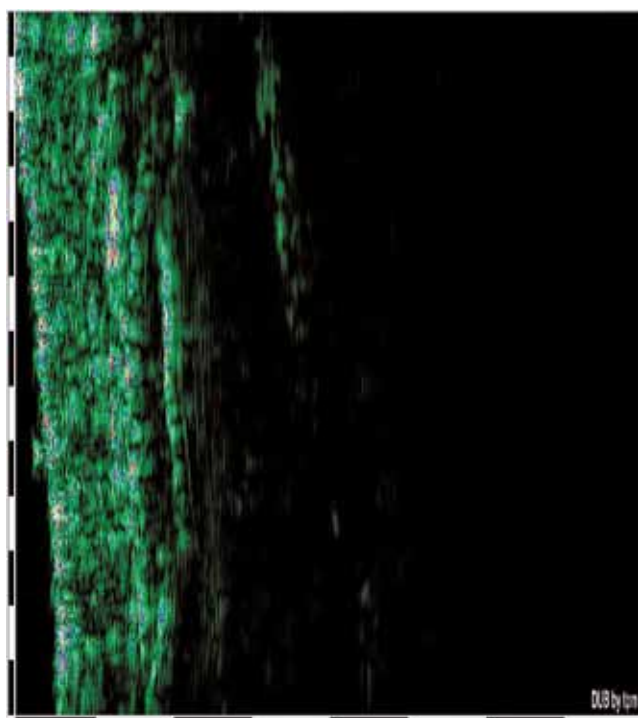


Рис. 4. Сканограмма кожи здорового человека

детельствующая о развитии папилломатоза и периваскулярной инфильтрации верхних слоев дермы. Нами также отмечено значительное увеличение толщины дермы и неравномерное снижение ее эхогенности по сравнению с группой контроля, что было обусловлено отеком и периваскулярной инфильтрацией дермы (см. табл. 5, рис. 1а, 2а, 3а).

На 43-й день наблюдения на сканограммах больных, получавших инфликсимаб, нами констатировано статистически достоверное уменьшение толщины эпидермиса, дермы и увеличение плотности последних ($p < 0,001$) до значений, сопоставимых с контрольными (рис. 1д, см. табл. 5). В эти сроки у больных, лечившихся циклоспорином А, зафиксировано лишь статистически достоверное снижение толщины дермы и повышение ее эхоплотности. Вместе с тем толщина и плотность эпидермиса не претерпели значимых изменений ($p > 0,05$) (рис. 2д, см. табл. 5).

После окончания курса общей фотохимиотерапии с оксораленом статистически значимые ультразвукографические позитивные сдвиги касались лишь толщины и плотности эпидермиса. Данный метод лечения фактически не оказывал достоверного влияния на эхоплотность дермы и ее толщину ($p > 0,05$; рис. 3д, см. табл. 5).

Таким образом, предпринятая нами ультразвукографическая оценка кожи показала, что использование стандартных доз и схемы применения инфликсимаба оказывало отчетливое позитивное влияние на весь спектр изменений, наблюдавшихся у больных псориазом. Так, под влиянием данного биологического агента происходила полная редукция воспалительных изменений в эпидермисе и дерме, а также нормализация процессов кератинизации в эпидермисе. Применение циклоспоринона А не оказывало значимого влияния на измененный эпидермис, а основной точкой приложения данного препарата служил воспалительный дермальный инфильтрат. Использование фотохимиотерапии с оксораленом, напротив, нормализовало нарушенные процессы кератинизации в эпидерми-

се при минимальном воздействии на воспалительный инфильтрат в дерме.

Выводы

Инфликсимаб (Ремикейд®) является высокоэффективным лекарственным препаратом в лечении тяжелого бляшечного псориаза и псориатической эритродермии. Использование стандартной дозы инфликсимаба (Ремикейда®) 5 мг/кг и схемы применения (индукционная фаза — инфузии на 0, 2, 6-й неделях с последующей поддерживающей терапией каждые 8 нед.) позволяет довольно быстро достичь адекватного ответа по PASI и DLQI, что отражает позитивное влияние данного лекарственного препарата на тяжесть и распространенность псориатического процесса у больных. Дальнейшее проведение поддерживающего лечения инфликсимабом (Ремикейдом®) благоприятно модифицирует течение тяжелого псориаза у пациентов, препятствует развитию очередных обострений дерматоза. Использование инфликсимаба (Ремикейда®), по данным ультрасонографии, оказывает отчетливое позитивное влияние на комплекс структурных изменений в коже больных псориазом, обеспечивая отчетливую редукцию воспалительных изменений как в эпидермисе, так и в дерме, а также нормализацию процессов эпидермальной кератинизации. Профиль безопасности данного биологического агента следует признать весьма благоприятным (при условии проведения стандартных скрининговых процедур).

Курсовое применение циклоспорина А и общей фотохимиотерапии у больных тяжелым бляшечным псориазом и псориатической эритродермией хотя и весьма эффективно, однако оказывает кратковременное действие. После окончания выше-названной терапии в течение года наблюдения у пациентов развиваются рецидивы дерматоза прежней степени тяжести и распространенности. Применение циклоспорина А, по данным ультра-

сонографического исследования кожи больных псориазом, позволяет эффективно редуцировать воспалительную инфильтрацию дермы, при этом не оказывая значимого влияния на процессы кератинизации эпидермальных структур. Использование фотохимиотерапии с оксораленом, напротив, способствует нормализации нарушенных процессов кератинизации в эпидермисе при минимальном воздействии на воспалительный процесс в дерме. Лечение с использованием циклоспорина А и фотохимиотерапии имеет менее благоприятный профиль безопасности, связанный с их негативным влиянием на азотистый обмен, развитием эндотоксикоза и регистрацией лабораторных признаков поражения печеночной ткани больных псориазом.

Литература

1. Псориаз. Клинические рекомендации РОДВ. М.: ДЭКС-Пресс, 2008. 56 с.
2. Feldman S.R., Koo J.Y., Menter A., Bagel J. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005. № 53. P. 101—107.
3. Winterfield L.S., Menter A., Gordon K. et al. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. № 64. P. 1187—1190.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Рук. для практикующих врачей / А.А. Кубанова, В.И. Кисина, Л.А. Блатун и др. под общ. Ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. М.: Литтерра, 2005. 882 с.
5. European S-3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris // *JEADV.* 2009. Vol. 23. supp. 2. P. 5—70.
6. Моисеев С.В. Индукционная и поддерживающая терапия инфликсимабом при псориазе // *Клин. фармакол. и тер.* 2006. № 4. С. 15—19.
7. Barry J., Kirby B. Novel biologic therapies for psoriasis // *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2004. № 4. P. 975—987.
8. Van Vollenhoven R.F. Switching between biological agents // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004. № 22. S. 115—121.
9. Reich K., Nestle F., Papp K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial // *Lancet.* 2006. № 366. P. 1367—1374.
10. Gottlieb A., Evans R., Li S. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004. № 51. P. 534—542.



Ремикейд® ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению: Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых. Болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондиллоартрит, псориаз, псориаз. Противопоказания: Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие эскапанные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфузионный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или любая оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондиллоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковоcвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложноотрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение пользы/риска перед применением раствора, назначением Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондиллоартрита, псориазического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковоcвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немерленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больному следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления, частые (<1:10 - >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка, крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи, вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сывороточной болезни, головная боль, вертиго, головокружение; похмелье, инфекции дыхательных путей, синусит, одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 - <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, бессонливость, анемия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, перiorбитальный отек, эмпиема/панталон, гипертония, гипотония, обморок, летаргия, тромбоцитоз, брадикардия, сердечное увеличение, спазм сосудов, шимоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхиты, пневмония, отит, ларингит, эмпиема среднего уха, желтуха, острая почечная недостаточность, ринит, диспепсия, нарушение функции печени, колостит, грибовидный дерматит/симптомы эзофагита, сепсис, буллезная сыпь, фурункулез, пиодерматоз, розацеа, герпес, бородавки, нарушение пигментации кожи, алопеция, малярия, отаритис. Боль в спине. Инфекция мочевыводящих путей, гингивит, стоматит, опухоль, боль, острое эндометриоз, зачатие вне реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 - <1:1000): менингит, тахикардия, фарит, плевроплевральный синдром или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование granulomatозных узлов, оппортунистические инфекции (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиопиома, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сывороточная болезнь, васкулит, панцистит, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, ретробульбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейроспати, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечению срока годности! Условия отпуска из аптеки – по рецепту. Производитель: Сентокор Б.В., Эйндховен 101, 2333 СВ, Лейден, Нидерланды. Примечание: По вопросам качества и побочного действия обращаться в ФГУН «НИСКИ им. Л.А. Тарасевича Роспотребнадзора» по адресу: Москва 119002, пер. Свицез-Вражек, д. 41, тел. (495) 241-39-22, факс (495) 241-93-38, или к представителю Производителя в России: ООО «Шеринг-Плау», часть MSD» по адресу: Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10 стр. 2, тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94. Выманил! Полную информацию о препарате Ремикейд® смотрите в инструкции по применению, вложенной в упаковку.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «Шеринг-Плау», часть MSD
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

SP-PR-PEM-101-12-09



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКОПЛАЗМАМИ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

О.В. ЛЫСЕНКО, Т.В. КУЗНЕЧЕНКОВА, В.А. ИГЛИКОВ, В.П. ДЕРЯБИНА

Prevalence of urogenital inflammatory diseases associated with genital mycoplasmas. Treatment efficacy

O.V. LYSENKO, T.V. KUZNECHENKOVA, V.A. IGLIKOV, V.P. DERYABINA

Об авторах:

О.В. Лысенко — доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии Челябинской государственной медицинской академии, г. Челябинск

Т.В. Кузнеценкова — очный аспирант кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО Челябинской государственной медицинской академии, г. Челябинск

В.А. Игликов — Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГУЗ ОКВД № 3, г. Челябинск

В.П. Дерябина — врач клиничко-лабораторной диагностики, заведующая клиническим отделом ООО «ПМТ-Лаборатория», г. Челябинск

При обследовании 15 765 пациенток установлено, что частота выявления генитальных микоплазм (*M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp.) у жительниц Южного Урала составила 25,8%, выявляемость микоплазм закономерно выше была у социально неадаптированных женщин (65,9%) по сравнению с социально адаптированными (17,2%). Использование джозамицина (Вильпрафен®) в дозе 500 мг 3 раза в сутки у женщин, инфицированных генитальными микоплазмами, обеспечило высокую микробиологическую эффективность (92%) и не сопровождалось нежелательными реакциями.

Ключевые слова: распространенность генитальных микоплазм, методы лечения, джозамицин.

Examination of 15765 women by PCR or culture method in the Southern Urals revealed genital mycoplasmas (*M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp.) in 25.8% of cases; they were more frequently met among socially non-adapted women (65.9% vs 17.2% in socially adapted group of women). Prescription of Josamycin (Wilprafen®), 500 mg TID for 10 days to women of both social groups provided the high level of antimicrobial effectiveness (92%) and favorable safety profile.

Key words: urogenital mycoplasmas prevalence, methods of treatment, josamycin.

Распространенность воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы растет во всем мире, причем с каждым годом число заболевших неуклонно увеличивается [3]. Причиной многих патологических процессов урогенитального тракта являются инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Среди них согласно статистическим данным первые места стабильно занимают трихомонадная, хламидийная инфекции и воспалительные процессы, ассоциированные с генитальными микоплазмами [1]. При этом роль *T. vaginalis* и *C. trachomatis* в развитии патологического процесса является доказанной, в то время как значение микоплазм до последнего времени дискутируется.

В группе генитальных микоплазм в качестве абсолютного патогена рассматривается только

M. genitalium, чье участие в формировании воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе острого эндометрита, сальпингоофорита, грубного бесплодия, подтверждено множеством российских и зарубежных исследований [12, 16—18]. *M. hominis* и *U. urealyticum* относят к группе «опportunистических» микроорганизмов, вызывающих заболевания только при определенных условиях. С одной стороны, в литературе приводятся многочисленные данные, свидетельствующие об их патогенности. Так, в работах [9, 15, 22] указывается на роль генитальных микоплазм в развитии воспалительных процессов в органах малого таза, преждевременных родов, самопроизвольных выкидышей и бесплодия у женщин, что обусловливается способностью микроорганизмов к мембранному паразитизму и антигенной мимикрии, приводящей к выраженным нарушениям механизмов местной резистентности и кооперации иммунокомпетентных клеток [19]. В результате этого в слизистой

оболочке уrogenитального тракта образуются гранулематозные очаги поражения преимущественно лимфоидно-гистиоцитарного характера, спаечные процессы в фаллопиевых трубах и органах малого таза, ограничивается доступ к очагу инфекции антибактериальных препаратов [13]. К основным факторам патогенности микоплазм исследователи относят фосфолипазы, протеазы, а также уреазу у *U.urealyticum*. Фосфолипазы микоплазм запускают синтез арахидоновой кислоты и простагландинов за счет гидролиза фосфолипидов мембран клеток хозяина, что может быть причиной невынашивания беременности [10, 14, 21]. Протеазы уреоплазм разлагают IgA человека на два фрагмента. При этом иммуноглобулины теряют способность связывать антигены микроорганизма и предотвращать развитие инфекции [5, 20]. Уреазы *U.urealyticum* вызывают гидролиз мочевины и образование аммиака, который, в свою очередь, оказывает токсическое действие на клетки-мишени в организме и подавляет нормальную микрофлору мочеполовых органов.

С другой стороны, широкое распространение генитальных микоплазм у клинически здоровых женщин разного возраста побуждает многих авторов рассматривать эти микроорганизмы в качестве комменсалов в составе нормальной микрофлоры влагалища [6]. Тем не менее при определенных условиях данные микроорганизмы могут способствовать развитию следующей патологии: негонококковых уретритов, вагинитов, цервицитов, псевдоэрозий шейки матки, эндометритов, сальпингоофоритов, преждевременных родов, самопроизвольных выкидышей, мертворождений [7]. Условиями, при которых микоплазмы приобретают способность вызывать воспалительные процессы, являются изменения гормонального фона, ассоциация с патогенными (*C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*) и/или условно-патогенными микроорганизмами, а также расстройства иммунной регуляции, которые могут развиваться при различных состояниях. Так, по данным авторов [2, 6], во время беременности частота обнаружения микоплазм увеличивается в 1,5—2 раза.

Таким образом, даже у тех лиц, у которых микоплазмы на данный момент не вызывают патологических изменений, существует возможность развития клинически значимого процесса и формирования воспаления в нижних и верхних отделах генитального тракта, влияющего на фертильность и репродуктивное здоровье.

Частота колонизации генитальными микоплазмами мочеполовых органов женщин, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах: от 15 до 95% [5], от 15 до 80% [6, 8], от 40 до 80% [12], от 30 до 67% [11], от 10 до 50% [7].

Высокую обсемененность микоплазмами связывают с повышенной половой активностью проститутки, гомосексуалистов, больных ИППП.

Диагностика уrogenитальной микоплазменной инфекции осуществляется согласно Клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов [4]. Стандартизированные методы лечения включают применение доксицилина, джозамицина, азитромицина. Показания к антибактериальной терапии и продолжительность курса лечения определяются выраженностью воспалительного процесса мочеполовых органов, длительностью инфицирования, акушерско-гинекологическим анамнезом, объемом предстоящих оперативных или инвазивных вмешательств, у беременных — течением беременности.

Целью настоящего исследования явилось установление частоты выявления генитальных микоплазм у женщин различных социальных групп и определение терапевтической эффективности и переносимости джозамицина — одного из препаратов, рекомендованных к применению при инфицировании данной группой микроорганизмов.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Челябинской государственной медицинской академии.

На первом этапе работы обследованы 15 765 женщин в возрасте от 18 до 55 лет различных социальных слоев, обратившихся в 2009 г. на специализированный дерматовенерологический прием, очередной медицинский осмотр, а также осмотренных профилактически в наркологическом отделении, специализированном венерологическом отделении, комплексном социальном центре по оказанию помощи гражданам без определенного места жительства Челябинска. Из них 13 630 (86,45%) женщин составили адаптированную социальную группу (первая социальная группа), 2135 (13,54%) женщин распценены нами как социально неадаптированные (вторая социальная группа). Критериями распределения женщин по группам являлись: наличие постоянного места жительства, рабочего места и/или социально значимого занятия, уровень образования, частота употребления алкоголя, наркотиков, коммерческий секс, наличие судимости. Условием включения в исследование было наличие добровольного согласия на обследование и участие в анкетировании.

В исследовании использовались общепринятые в венерологии клинико-анамнестические методы: выявлялись жалобы больных, собирался акушерско-гинекологический и половой анамнез (возраст начала половой жизни, число половых партнеров, наличие одновременно нескольких половых партнеров, число беременностей, родов, аборт, наличие в анамнезе ИППП, а также воспалительных заболеваний мочеполовой системы), осуществлялся осмотр пациенток дерматовенерологом, проводилось стандартное лабораторное исследование отделяемого половых путей. Выявление и идентифика-

ция *M. hominis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* и *U. parvum* осуществлялись на базе независимой лаборатории «Прогрессивные медицинские технологии» с использованием полимеразной цепной реакции — ПЦР (у 9288 человек) и культурального метода (*M. hominis* и *Ureaplasma spp.*) с помощью тест-системы MYCO-PLASMA DUO (Франция) с определением числа колониеобразующих единиц (КОЕ) (у 6477 женщин).

В клиническую часть исследования включены 167 женщин (124 социально адаптированные и 43 социально неадаптированные), которые получили джозамицин (Вильпрафен®) по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Результаты лечения регистрировали на 15-й день после окончания терапии.

Результаты и обсуждение

Среди 15 765 женщин, обследованных различными методами, генитальные микоплазмы обнаружены у 4068 (25,8%). Закономерно чаще возбудители обнаруживались у пациенток второй (социально неадаптированной) группы — у 1408 (65,9%) обследованных. Из 13 630 женщин первой группы урогенитальные микоплазмы были выделены у 2339 (17,2%).

Из 6477 женщин (938 — социально неадаптированные; 5539 — социально адаптированные), обследованных культуральным методом, генитальные микоплазмы обнаружены у 2357 (36,4%). Уреаплазмы встречались чаще и обнаруживались у 2302 (35,54%) пациенток. *M. hominis* была выделена только у 1794 (27,7%) человек. Оба микроорганизма найдены у 1734 (26,7%) женщин. Среди представителей различных социальных групп показатели распределились следующим образом: в социально адаптированной группе *Ureaplasma spp.* выявлена у 1592

(28,7%), *M. hominis* — у 1117 (20,2%), оба микроорганизма — у 1072 (19,4%); в социально неадаптированной группе — соответственно у 710 (75,7%), 677 (72,2%), 662 (70,6%).

Количество выделенного возбудителя находилось в прямой зависимости от социального уровня женщин. Так, высокая степень обсемененности *Ureaplasma spp.* ($> 10^4$ КОЭ/мл) была установлена у 1614 (70,1%) пациенток: в первой группе — у 975 (61,2%); во второй группе — у 639 (90%). Высокая степень обсемененности *M. hominis* обнаружена у 453 (25,3%) обследованных: в первой группе — у 44 (3,9%) пробах, во второй — в 409 (60,4%).

Как следует из рис. 1, во второй (социально неадаптированной) группе высокая степень обсемененности возбудителями преобладала, причем наибольшая колонизация наблюдалась при инфицировании *Ureaplasma spp.*

С помощью ПЦР-диагностики на *M. hominis* обследованы 6280 женщин, возбудитель обнаружен у 1145 (18,2%). *U. urealyticum* определялась в 363 пробах и обнаружена в 42 (13%) образцах. По социальным группам данные показатели распределились следующим образом: в социально адаптированной группе *U. urealyticum* выделена у 22 (6,5%) женщин, *M. hominis* — у 605 (10,8%), во второй группе частота выявления микроорганизмов составила соответственно 20 (76,9%) и 540 (76,8%).

Кроме *U. urealyticum* и *M. hominis* методом ПЦР определяли частоту обнаружения у женщин различных социальных групп *M. genitalium* и *U. parvum*. На *M. genitalium* обследованы 2124 женщины, возбудитель обнаружен у 107 (5%). На *U. parvum* обследована 521 женщина, микроорганизм выявлен у 96 (18,42%). По социальным группам данные показате-

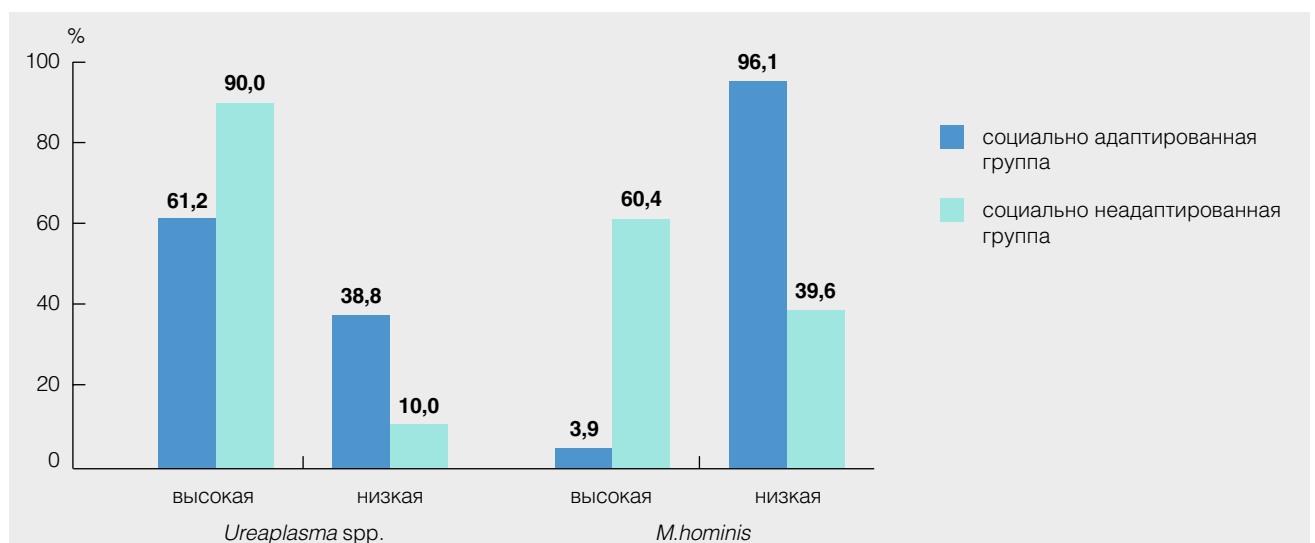


Рис. 1. Уровень обсемененности *Ureaplasma spp.* и *M. hominis* у женщин различных социальных групп

тели распределились следующим образом: в социально адаптированной группе *M.genitalium* выделена у 43 (2,4%) женщин из 1808 обследованных, *U.parvum* — у 44 (11,9%); во второй группе — у 64 (20,3%) и 52 (34,2%) соответственно.

Количество пациенток с инфекционным процессом, ассоциированным с генитальными микоплазмами, выявленными различными методами обследования, представлено на рис. 2. Как видно, у социально неадаптированных пациенток чаще обнаруживались генитальные микоплазмы, идентифицированные различными методами, по сравнению с женщинами первой группы. Так, частота выявления уреаплазм и *M.hominis* методом ПЦР и с помощью тест-системы MYCOPLASMA DUO во второй группе была примерно одинаковой и составила более 70%. В первой группе чаще выявлялись уреаплазмы.

В связи с тем что подробный анализ клинических проявлений, возникающих у женщин, инфицированных генитальными микоплазмами, в настоящей работе не проводился, мы условно разделили все развившиеся при инфицировании изменения на две группы: сопровождавшиеся клиническими проявлениями (манифестные) и не сопровождавшиеся клиническими проявлениями (торпидные) и оценили их у 863 женщин, осмотренных в социальном центре или обратившихся на венерологический прием по поводу воспалительных заболеваний мочеполовых органов или с профилактической целью. Среди предъявляемых жалоб наиболее часто упоминались выделения белого цвета с запахом и без него. Причем среди женщин первой группы (социально адаптированных) подобный симптом отмечен у 113 (15,1%) пациенток,

среди женщин второй группы (социально неадаптированных) — у 6 (5,2%). При этом у женщин обеих групп количество и характер выделений мало зависели от степени обсемененности слизистых оболочек.

При осмотре клинические изменения в различных формах выявлены у 661 (76,7%) обследованных пациенток: в первой группе — у 554 (74,2%), во второй группе — у 10 (93,1%), и их частота непосредственно зависела от количества выделяемого возбудителя (см. таблицу).

Так, основными клиническими проявлениями у пациенток обеих групп при низкой степени обсемененности были кольпит — у 26 (20,9%) и сальпингит — у 21 (16,94%), признаки воспаления отсутствовали у 46 (37,1%) пациенток. При высокой степени обсемененности чаще наблюдали цервицит — у 156 (21,11%) женщин, кольпит — у 119 (16,1%) и сальпингит — у 118 (15,97%), признаки воспаления отсутствовали у 155 (20,97%). При количестве исследуемых микроорганизмов $> 10^4$ КОЕ/мл достоверно чаще отмечались вульвовагинит и цервицит ($p = 0,021$ и $0,006$ соответственно) и значительно реже признаки воспаления отсутствовали ($p = 0,003$).

Из 167 женщин, получивших лечение препаратом джозамицин (Вильпрафен®), высокую степень обсемененности (КОЭ $> 10^4$ /мл) имели 143 (85,6%), низкую (КОЭ $< 10^4$ /мл) — 24 (14,4%), манифестные формы воспалительного процесса были у 128 (76,6%) больных, торпидные формы — у 39 (23,4%). Результаты лечения оценивали с учетом социальной группы женщин, степени обсемененности слизистых оболочек *Ureaplasma* spp. и *M.hominis* и клинической картины заболевания (рис. 3).

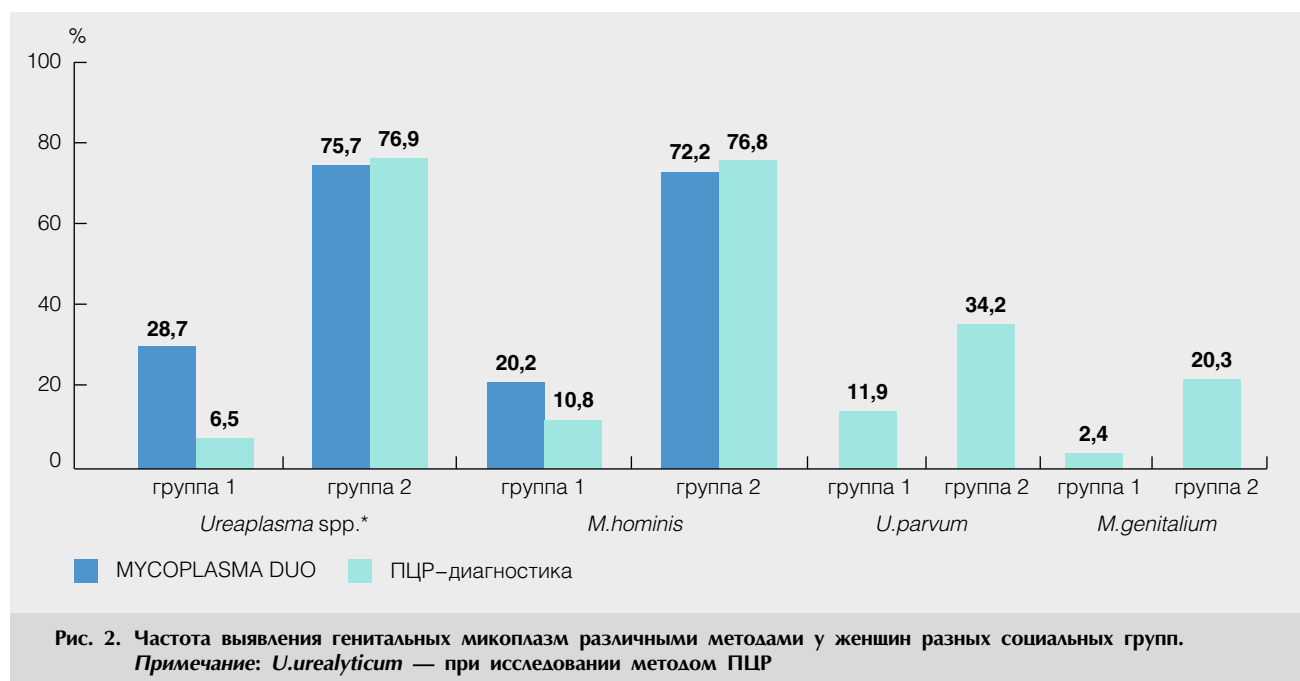


Рис. 2. Частота выявления генитальных микоплазм различными методами у женщин разных социальных групп.
Примечание: *U.urealyticum* — при исследовании методом ПЦР

Таблица

Клинические проявления генитальной микоплазменной инфекции в зависимости от степени обсемененности *M.hominis* и *U.urealyticum*

Клиническая картина	Количество лейкоцитов в мазке	Всего обслед.	Низкая обсемененность		Высокая обсемененность		P
			n = 124	%	n = 739	%	
Кольпит	45—100	145	26	20,97	119	16,10	0,204
Вульвовагинит	45—100	98	5	4,03	93	12,58	0,021
Цервицит	30—50	166	10	8,06	156	21,11	0,006
Уретрит	15—30	114	16	12,90	98	13,26	0,513
Сальпингит*	25—60	139	21	16,94	118	15,97	0,491
Нет признаков воспаления	5—15	201	46	37,10	155	20,97	0,003

* Диагноз подтвержден с помощью УЗИ.

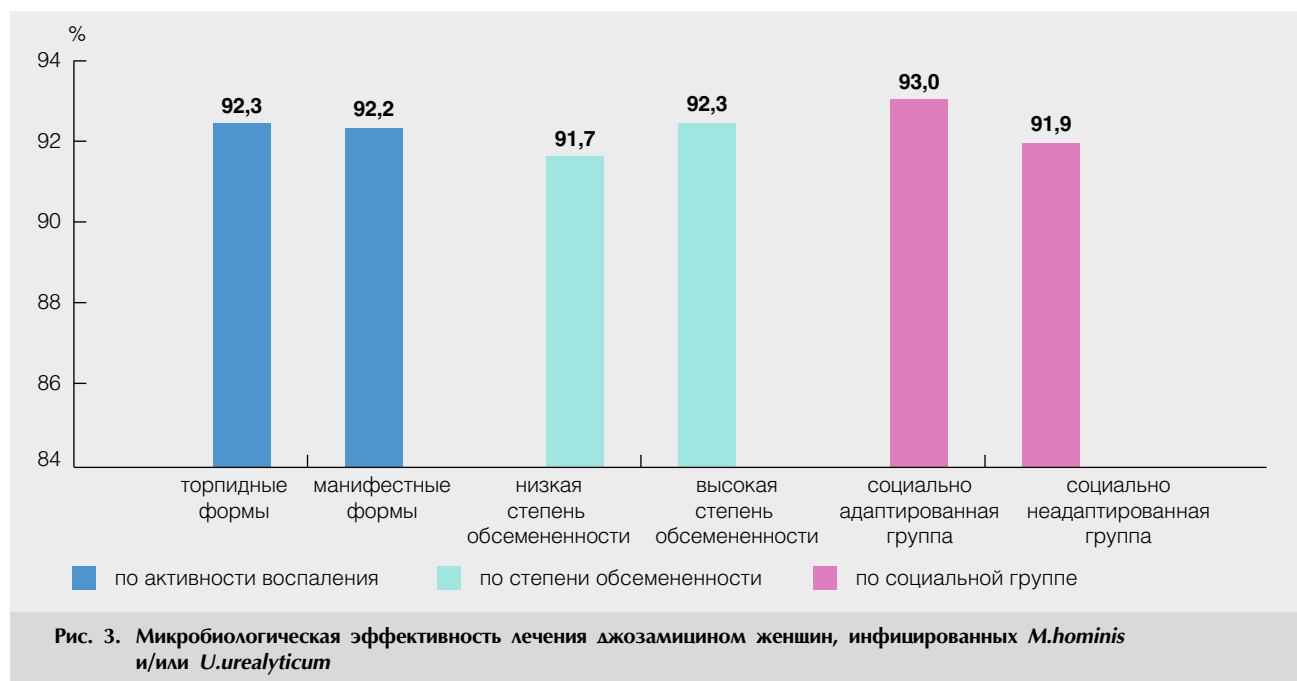


Рис. 3. Микробиологическая эффективность лечения джозамицином женщин, инфицированных *M.hominis* и/или *U.urealyticum*

В результате оценки микробиологической эффективности установлено, что процент излеченности больных антибиотиком группы макролидов джозамицином (Вильпрафен®) составил 92%. Ни у одной из пациенток, получавших Вильпрафен, не отмечено нежелательных явлений.

Заключение

В результате проведенного нами исследования установлено, что частота выявления генитальных микоплазм (*M.hominis*, *M.genitalium*, *Ureaplasma* spp.) у жительниц Южного Урала составила 25,8%, закономерно чаще (65,9%) выявляемые микроорганизмы обнаруживались у социально неадаптированных пациенток по сравнению с социально адап-

тированными (17,2%). Высокая степень обсемененности *M.hominis* и *Ureaplasma* spp. также чаще встречалась в группе социально неадаптированных женщин, составляя соответственно 60,4 и 90,0%, и сопровождалась более выраженными клиническими проявлениями.

Использование джозамицина (Вильпрафен®) у женщин обеих социальных групп, инфицированных генитальными микоплазмами, обеспечивает высокую эффективность — 92%. Применение Вильпрафена не вызывало нежелательных реакций, что подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата и позволяет рекомендовать его для широкого клинического применения.

Литература

1. Герасимова Н.М., Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. Урогенитальные инфекции как междисциплинарная проблема. Современные подходы к диагностике и лечению//Вестник последипломного медицинского образования. 2009. № 1. С. 16—19.
2. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий//Руководство для врачей. М. 2003. С. 332—358.
3. Кубанова А.А., Тихонова Л.И. Дерматовенерология в России. Реальность и перспективы//Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 11. С. 36—53.
4. Кубанова А.А., Рахматуллина М.Р., Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации/ Журнал «Вестник дерматологии и венерологии». 2009. № 3. С. 78—82.
5. Мавров И.И. Половые болезни: учебное пособие. М. 2002. 735 с.
6. Молочков В.А., Иванов О.Л., Чеботарев В.В. Урогенитальные заболевания, ассоциированные с генитальными микоплазмами//Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение. М. 2006. С. 435—451.
7. Немченко О.И., Уварова Е.В. Урогенитальный микоплазмоз (обзор литературы)//Consilium Medicum. Дерм. 2007. № 1. С. 45—51.
8. Прилепская В.И., Быковская О.В. Патология шейки матки и уреоплазмоз //Лечащий врач: Журнал для профессионалов в медицине. 2007. № 3. С. 40—44.
9. Прилепской В.И., Абуд И.Ю. Урогенитальный микоплазмоз. Рус. мед. журн. 1998. № 6 (5). С. 295—300.
10. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микоплазмология//РАМН. М. 1995. С. 288.
11. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических болезней. М. 2006. Т 1. С. 734—750.
12. Савичева А.М., Башмакова М.А. Генитальные микоплазмы и вызываемая ими патология//Лечащий врач: медицинский научно-практический журнал. 2008. № 10. С. 11—16.
13. Cunha B.A. Antibiotic resistance/ Drugs Today (Barc). 1998. Vol. 34, № 8. P. 691—8.
14. De Silva N.S., Quinn P.A. Localization of endogenous activity of phospholipases A and C in *Ureaplasma urealyticum*/ J Clin Microbiol. 1991 Jul. Vol. 29, № 7. P. 1498—503.
15. Gupta A., Gupta S., Chandra P, Gill A.K. Correlation of mycoplasma with unexplained infertility/Arch Gynecol Obstet. 2009. Vol. 280, № 6. P. 981—5.
16. Haggerty C.L. Evidence for a role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease/ Curr Opin Infect Dis. 2008 Feb. Vol. 21, № 1. P. 65—9.
17. Jernberg E.J, Moi H. *Mycoplasma genitalium*-aetiological agent of sexually transmitted infection/ Tidsskr Nor Laegeforen. 2007. 6. Vol. 127, № 17. P. 2233—5.
18. Judlin P. Current concepts in managing pelvic inflammatory disease/ Curr Opin Infect Dis. 2010 Feb. Vol. 23, № 1. P. 83—7.
19. Sielaff T.D., Everett J.E., Shumway S.J., Wahoff D.C., Bolman R.M. 3rd, Dunn DL *Mycoplasma hominis* infections occurring in cardiovascular surgical patients/ Ann Thorac Surg. 1996 Jan. Vol. 61, № 1. P. 99—103.
20. Spooner R.K., Russel W.C., Thirkell D. Characterization of the immunoglobulin A protease of *Ureaplasma urealyticum*/ Infect Immun. 1992 Jun. Vol. 60, № 6. P. 2544—6.
21. Stepan H., Faber R., Retzlaff C., Walther T. DNA analysis for phospholipase A2 coding sequences of *Mycoplasma hominis* isolated from women with a normal pregnancy and women with a pregnancy complicated by preterm labour. Dept of Obstetrics and Gynecology, Univ of Leipzig. Arch Gynecol Obstet 1998. Vol. 261, № 4. P. 189—191.
22. Yüce A, Yücesoy M, Yücesoy K, Canda T, Fadiloğlu M, Güre A, Yuluğ N *Ureaplasma urealyticum*-induced urinary tract stones in rats/ Urol Res. 1996;24(6):345—8.

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ КОСМЕТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ ЛИНИИ «ЭМОЛИУМ»

К.Н. МОНАХОВ, Д.К. ДОМБРОВСКАЯ

Skin barrier affection mechanisms and methods of their correction with the use of the Emolium series of cosmetic products

K.N. MONAKHOV, D.K. DOMBROVSKAYA

Об авторах:

К.Н. Монахов — профессор кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. Акад. И.П. Павлова, д.м.н.

Д.К. Домбровская — ассистент каф. общей врачебной практики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. Акад. И.П. Павлова

Обобщены современные представления о причинах и механизмах нарушения кожного барьера, представлены методы коррекции таких нарушений средствами базового ухода за кожей «Эмолиум», приведены результаты исследования эффективности применения косметической линии «Эмолиум» в сочетании с глюкокортикостероидной терапией у больных atopическим дерматитом.

Ключевые слова: кожный барьер, atopический дерматит, эмоленды, Эмолиум.

The article generalizes the current concept of reasons and mechanisms of skin barrier affections, presents a method to correct such affections with the use of Emolium basic skin care products and provides results of the efficacy study of the Emolium cosmetic line along with the glucocorticosteroid therapy in patients suffering from atopic dermatitis.

Key words: skin barrier, atopic dermatitis, emollients, Emolium.

В последнее время барьерная функция кожи вызывает большой интерес в связи с тем, что ее состоятельность напрямую влияет на течение atopического дерматита (АД), экземы и других заболеваний и состояний, сопровождающихся повышенной сухостью кожи.

Эпидермис представляет собой многослойный плоский ороговевающий эпителий, состоящий из базального, шиповатого, зернистого, блестящего (присутствует только в коже ладоней и подошв) и рогового слоев.

В базальном слое расположены стволовые клетки, за счет деления которых эпителиальный пласт постоянно пополняется. Шиповатые кератиноциты сохраняют способность к митозам, поэтому базальный и шиповатый слои объединяют под общим названием «ростковый слой».

В клетках зернистого слоя имеются кератогиалиновые гранулы, содержащие белок, регулирующий процесс ороговения кератиноцитов, — филаг-

грин [1], который образуется из профилагрина (полипептид размером 500 кД) в процессе дифференцировки клеток зернистого слоя [2].

При десквамации верхних слоев рогового слоя эпидермиса происходит очищение кожи от попадающих на нее экзогенных веществ. Нижние ряды рогового слоя скреплены липидными структурами и образуют плотную зону, создающую препятствия для трансэпидермальной потери жидкости (transepidermal water loss — TEWL) и проникновения в кожу аллергенов, токсинов и микроорганизмов [3].

Известно, что кожный барьер состоит из белковой части (корнеоцитов) и системы липидных пластов, заполняющих промежутки между корнеоцитами [1]. Барьерная функция кожи во многом зависит от строения и состава этой системы межклеточных липидов. До 40% липидного матрикса составляют длинноцепочечные керамиды, содержащие линолевою кислоту [3]. Именно керамиды представляют собой основной барьер, препятствующий TEWL. Керамиды синтезируются в особых органеллах, расположенных в кератиноцитах зернистого слоя — ламеллярных тельцах (кератиносоммах, вероятно, являю-

щихся элементом аппарата Гольджи [4, 5]), и в дальнейшем создают прослойки между кератиноцитами [6—12]. Керамиды составляют 45—50% массы рогового слоя эпидермиса и являются важнейшими составляющими билипидного барьера [13—15]. В своем составе они содержат особый тип глицерина под названием сфингозин.

Большинство керамидов представлены длинными цепями сфингоидного основания с количеством атомов углерода от 16 до 22, реже — дигидросфингозином, фитосфингозином и 6-гидроксисфингозином. Сфингоидные основания соединены с различными жирными кислотами, в том числе и со свободными низшими жирными кислотами, выполняющими ряд важных биологических функций [16]. Главными из этих функций являются предотвращение TEWL и поддержание кислого уровня pH [17, 18]. Помимо этого, к функциям керамидов относят регуляцию темпа десквамации и влияние на дифференцировку кератиноцитов. Доказано, что сфингозин способен регулировать темп обновления эпителиального пласта, препятствуя его быстрой смене без нормальной дифференцировки кератиноцитов, а также обладает выраженными противомикробными свойствами [16].

Приблизительно 10—15% липидов кожи представлены свободными жирными кислотами, не соединенными с глицерином (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая и линоленовая кислоты), расположенными в билипидном слое эпидермиса [3, 13, 19]. Алифатические цепи жирных кислот имеют высокую точку плавления, в связи с чем при физиологических температурах находятся в основном в виде геля, обеспечивая гидрофобные свойства керамидов [20].

Эластичность керамидов обеспечена наличием холестерина, содержание которого (учитывая эфиры холестерина) может достигать 25% [3, 13, 21].

В результате деятельности сальных желез происходит выделение на поверхность эпидермиса кожного сала, которое заполняет выводные протоки и устья волосяных фолликулов и затем, постепенно распределяясь по бороздкам, покрывает всю поверхность кожи тонким слоем толщиной 7—10 мкм. При смешивании кожного сала с секретом потовых желез происходит эмульгация и образование тонкой сплошной водно-жировой эмульсионной пленки, называемой водно-липидной мантией.

Водно-липидная мантия на 60% состоит из триглицеридов и продуктов их гидролиза, возникающих за счет липолитической активности резидентной флоры, эфиров восков (24—26%), холестерина и его эфиров (2,5—3%), а также полиненасыщенного тритерпена — сквалена (11,5—15%), редко встречающегося в липидах поверхности кожи других млекопитающих.

Даже при незначительном нарушении эпидермального барьера и повышении его проницаемости кератиноциты начинают вырабатывать цитокины, регулирующие процесс восстановления рогового

слоя. При обширном или слишком частом повреждении рогового слоя эти цитокины запускают воспалительную реакцию [3].

Нарушение синтеза липидов ламеллярными тельцами приводит к изменению их структуры и функции. Уменьшение содержания липидов в роговом слое эпидермиса обуславливает снижение эластичности корнеоцитов и увеличение межклеточных промежутков, в результате чего повышается проницаемость кожи для микробных агентов, антигенных стимуляторов и т. п. [22].

Указанные изменения в конечном итоге приводят к развитию воспаления, а также увеличивают TEWL [22, 23]. Величина этого показателя как маркера нарушения барьерной функции у больных АД в 2 раза выше его значения на интактных участках кожи, а на пораженных участках — в 4 раза [5].

Уровень нормального значения pH здоровой кожи на поверхности рогового слоя находится в пределах 4,5—5,3, а в более глубоких слоях рогового слоя кислотность понижается и pH достигает 6,8 [24]. Установлено, что у пациентов, страдающих АД, значение pH кожи смещено в щелочную сторону [25, 26]. Нормальный (кислый) уровень pH благоприятствует синтезу липидов, ответственных за барьерные свойства эпидермиса, а также оказывает противомикробное действие [17, 27, 28].

Относительно недавно было доказано, что около 10% населения европейской расы имеют мутации в гене филаггрина (*filaggrin*), что является основой для развития ихтиоза и предрасполагающим фактором для развития АД [29—32]. Филаггрин ген (*FLG*) кодирует структуру белка, являющегося основой формирования кожного барьера, и локализуется на хромосоме 1q21 [5]. В настоящее время идентифицировано 20 *FLG* мутаций в европейской популяции и 17 дополнительных мутаций — в азиатской [33].

Мутация *FLG* при АД подтверждена двумя большими исследованиями, в которых участвовали более 6700 английских [34] и 3000 немецких детей [35]. В результате исследования были проанализированы две распространенные мутации *FLG R501X* и *2282del4* и три редких варианта. Мутации в генах филаггрина *R501X* и *2282del4* оказались факторами, предрасполагающими к тяжелому течению АД [29, 36]. При наличии таких мутаций кожа высыхает слишком быстро и постоянно шелушится [37].

Но даже частота выявления мутаций в гене филаггрина не может объяснить стремительный рост заболеваемости АД в последние два десятилетия. Вероятно, хотя бы частично, этот рост связан с внешними негативными воздействиями на кожный барьер. Отопительные системы помещений высушивают воздух, что усугубляет последствия дефицита филаггрина. Также негативно влияют на кожный барьер широкое использование моющих средств, жесткая вода, загрязнение окружающей среды и многие другие факторы [29].

При воздействии на кожу щелочных моющих средств происходит повреждение или даже удаление с поверхности эпидермиса водно-липидной мантии, ощелачивание кожи, ее пересушивание, снижение противомикробной защиты, увеличение проницаемости для различных аллергенов и токсинов. Поэтому абсолютно недопустимо применение таких моющих средств у людей с заведомо неполноценным кожным барьером.

Помимо кожных заболеваний, сопровождаемых ксерозом, нарушения кожного барьера наблюдаются и у людей с конституционально сухой кожей. Такая сухость может являться генетически обусловленной, а может быть физиологической особенностью. В частности, она встречается у детей в возрасте от 2 до 6 лет ввиду физиологического снижения функции сальных желез [38]. Женщины, обладающие тонкой и светлой кожей, тоже могут иметь конституциональный ксероз. Помимо этого, ксероз может сопровождать старение кожи или развиваться в результате различных воздействий на кожу, таких как ультрафиолетовое облучение, воздействие экстремальных климатических условий (высокие и низкие температуры, ветер и т. п.), применение некоторых лекарственных препаратов (например, изотретиноина) [7].

Нарушение кожного барьера при АД имеет не только на поврежденных участках кожи, но и на внешне интактной коже, поэтому существует риск развития контактного аллергического дерматита. Постоянное использование увлажняюще-оживляющих средств ухода постепенно восстанавливает кожный барьер, и поэтому является обязательным и очень важным моментом в терапии больных АД [39]. Несомненно необходимость применения щадящих моющих средств для удаления с поверхности кожи аллергенов и раздражителей, постоянно попадающих на кожу и способствующих развитию воспалительного процесса.

Существует несколько механизмов нарушения кожного барьера при АД. Поэтому идеальное средство базового ухода должно содержать и натуральный увлажняющий фактор, и липиды, обладающие окклюзионными свойствами. Желательно, чтобы препарат оказывал и противозудное действие. Всем этим требованиям удовлетворяют средства косметической линии «Эмолиум».

Дерматологическая косметическая линия ухода за кожей «Эмолиум» действует в 4 направлениях:

- восстановление гидролипидной пленки кожи (натуральные масла макадамии, карите и авокадо);
- обогащение межклеточными липидами (экстракт огуречника аптечного и кукурузное масло);
- увлажнение и удержание воды в коже (мочевина, гиалуроновая и молочные кислоты);
- устранение жжения и зуда (кукурузное масло и пантенол).

Полученное из орехов макадамии жирное масло поставляет в глубокие слои кожи фосфолипиды и жирные кислоты и по составу близко к спермацету — воскоподобному веществу, добываемому из морских млекопитающих (кашалотов). Оно содержит олеиновую (54—65%), пальмитолеиновую (16—23%), пальмитиновую (7—10%), стеариновую (2—5%), линолевую (1—3%), миристиновую (0,4—1,6%), арахидоновую (1,5—3%) жирные кислоты, витамины группы В, РР. Масло карите питает, смягчает и разглаживает кожу, улучшает микроциркуляцию и стимулирует клеточный метаболизм. Масло авокадо обладает выраженным увлажняющим, успокаивающим и заживляющим свойствами, содержит олеиновую (36—80%), пальмитиновую (7—32%), линолевую (6—18%), пальмитолеиновую (2—13%), стеариновую (0,5—1,5%), α -линоленовую (0—5%) кислоты.

Благодаря содержанию Arlasilk®Phospholipid GLA (2,5%), полученного из масла огуречника и имеющего в составе 18—25% γ -линоленовой кислоты, происходит обогащение кожи необходимыми жирными кислотами. Экстракт масла огуречника укрепляет липидный барьер эпидермиса, ограничивая TEWL, повышает иммунитет кожи и снимает раздражение. γ -линоленовая кислота играет важную роль строительного материала клеток и тканей, является составным компонентом фосфолипидов мембран клеток и входит в состав керамидов межклеточного цемента.

Входящая в состав препаратов линии «Эмолиум» мочевины является натуральным увлажняющим фактором кожи. В здоровой коже содержится около 1% мочевины, которая, помимо увлажняющего, обладает противовоспалительным и противомикробным свойствами. Мочевина имеет низкую молекулярную массу, благодаря чему легко проникает в глубокие слои кожи, что способствует более выраженной гидратации кожи [40]. Глицерин, являясь гидратантом, проникает в глубокие слои кожи и препятствует TEWL.

Триглицериды кукурузного масла обеспечивают противозудный эффект. В их составе преобладают линолевая (40—48%), олеиновая (42—45%), линоленовая (1,2—1,8%) и пальмитиновая кислоты. Это масло отличается высоким содержанием токоферолов (до 0,1%). Противозудным свойством обладает и аллантоин.

Регенерация клеток эпидермиса и дермы достигается благодаря стимулирующему действию провитамина В₅ — пантенола.

Линия «Эмолиум» включает в себя увлажняюще-оживляющие средства для ежедневного базового ухода за кожей в период ремиссии (крем и эмульсия для тела) и средства для ухода за кожей в периоды обострения, содержащие больше жиров и увлажнителей и оказывающие противозудное действие (специальные крем и эмульсия). Кремы предназначены

для нанесения на небольшие участки кожи и имеют более насыщенную текстуру, а эмульсии удобны для нанесения на распространенные поражения. Кроме увлажняюще-ожиривающих препаратов, косметическая линия «Эмолиум» включает средства гигиены: крем-гель для умывания, применяемый в качестве ежедневного базового средства очищения кожи в период ремиссии, и эмульсию для ванн, применяемую в качестве средства очищения кожи в периоды обострения.

Современное очищающее средство для пациентов с сухой и склонной к атопии кожей должно не только очищать кожу, но и содержать жировые добавки, восполняющие дефицит собственных липидов кожи. Использование крем-геля для умывания «Эмолиум» позволяет бережно очистить кожу, не разрушая водно-липидную мантию и не ошелоачивая ее, и оказывает увлажняющее действие за счет гиалуроната натрия. Эмульсия для купания «Эмолиум», содержащая 89,7% липидных веществ и обладающая моющими свойствами, помимо очищения, доставляет в глубину эпидермиса межклеточные липиды и создает на поверхности кожи липидную пленку, препятствующую TEWL.

Назначая пациентам синтетические детергенты (синдеты) с липидными добавками, не содержащими мыло, необходимо разъяснить правила использования этих препаратов: не использовать при мытье мочалку, не пытаться натереть кожу «до скрипа» (липидная добавка должна остаться на коже), аккуратно вытираться полотенцем, преимущественно промакивая кожу.

Помимо адекватного очищения кожи большое значение в лечении АД и других состояний, связанных с ее сухостью, приобретают средства базового ухода, которые, восстанавливая кожный барьер, препятствуют TEWL и повышению проницаемости кожи для аллергенов, а также корректируют ослабленную противомикробную защиту.

В настоящее время лечение нарушений кожного барьера часто заключается в первую очередь в применении «нефизиологических» липидов. Методы применения «нефизиологических» липидов создают мгновенный эффект: повышают эластичность и мягкость кожи, резко снижают TEWL за счет окклюзии, не восстанавливая более глубокие нарушения кожного барьера [41]. Уменьшение потери воды через поврежденную кожу с помощью физического, водонепроницаемого мембранного барьера не возвращает кожу в здоровое состояние и может замедлять процессы заживления кожных повреждений [42], в то время как водонепроницаемые мембраны способствуют постепенному его восстановлению [43]. Таким образом, в тех случаях, когда повреждение кожи приводит к нарушению эпидермальных липидов, наиболее целесообразно нанесение «физиологических» липидов с эквивалентными концентрациями холестерина, керамидов и жирных кислот.

Рецептура препаратов линии «Эмолиум» разработана с участием дерматологов и педиатров. Препараты серии «Эмолиум» получили положительную оценку центра здоровья ребенка (Польша). Они гипоаллергенны, не содержат красителей, ароматических веществ и пригодны для ухода за кожей детей старше 1 мес.

В семи исследовательских центрах Европейского Союза (Польша) проводилось восьминедельное исследование эмолиентных препаратов «Эмолиум» с участием 150 пациентов:

- 30 взрослых обоих полов с сухой кожей, склонной к атопии (1-я группа);
- 60 детей обоих полов в возрасте от 3 мес. до 7 лет (с разрешения опекунов), больных АД, диагностированным по критериям Ханнифина и Райки, с индексом SCORAD, не превышающим 20 баллов, без воспаления кожных покровов, в стадии ремиссии (2-я группа);
- 60 детей обоих полов в возрасте от 3 мес. до 7 лет (с разрешения опекунов), больных АД, диагностированным по критериям Ханнифина и Райки, с индексом SCORAD от 20 до 50 баллов (3-я группа).

Для ухода и очищения кожи во время исследования пациенты получали крем, специальный крем, крем-гель для умывания, эмульсию для ванн. Препараты линии «Эмолиум» применялись без дополнительной терапии или в сочетании с топическими глюкокортикостероидными средствами (ГКС — в зависимости от предписаний врача после индивидуального обследования). Пациенты двух экспериментальных групп в качестве сравнения на определенных этапах исследования получали препараты плацебо.

В процессе исследования оценивались динамика клинической картины АД (на основании изменения величины индекса SCORAD), выраженность нежелательных симптомов (зуд, покраснение, сухость кожи, ощущение жжения), косметические свойства препаратов (легкость нанесения, впитываемость, консистенция, запах).

В 1-й группе — 30 взрослых, больных АД, — использовали крем-гель для умывания (2 раза в день — утром и вечером) и крем (2 раза в день после крем-геля для умывания). На фоне применения препаратов линии «Эмолиум» отмечено значительное улучшение состояния кожи уже после 1-й недели их использования (рис. 1). Все симптомы, включающие зуд, жжение, покраснение и сухость кожи, уменьшились более чем на 30% уже после 1-й недели. После 4 нед. использования препаратов «Эмолиум» жжение и покраснение практически исчезли, а зуд и сухость уменьшились более чем на 60%. Состояние кожи оценивалось в начале исследования, а также спустя 1, 2 и 4 нед.

Во 2-й группе — 60 детей, больных АД (индекс SCORAD < 20 баллов), — использовали эмульсию для купания (2 раза в день — утром и вечером) и специальный крем (2 раза в день после эмульсии

для ванн). После первых 2 нед. использования препаратов линии «Эмолиум» было отмечено уменьшение индекса SCORAD более чем на 35% (рис. 2). У пациентов, применявших препараты «Эмолиум» в течение 8 нед., индекс SCORAD уменьшился на 76%. Этот результат почти на 20% выше, чем у пациентов, которые использовали препараты «Эмолиум» в течение первых 2 нед., затем стали применять препараты плацебо, а спустя 2 нед. вновь возобновили прием препаратов «Эмолиум» (индекс SCORAD уменьшился на 59%). Отмечено, что у пациентов, попеременно использовавших препараты линии «Эмолиум» и плацебо, индекс SCORAD уменьшался на фоне применения препаратов «Эмолиум» и увеличивался на фоне использования препаратов плацебо. Состояние кожи оценивалось в начале исследования, а также спустя 1—3, 5, 6 и 8 нед.

В 3-й группе — 60 детей, больных АД (индекс SCORAD > 20 баллов), — применяли топические ГКС, назначенные врачом по показаниям, использовали эмульсию для купания (2 раза в день — утром и вечером) и специальный крем (2 раза в день после эмульсии для ванн). Спустя 6 нед. после отмены кортикостероидов при продолжающемся использовании препаратов «Эмолиум» индекс SCORAD уменьшился на 75%. Этот результат оказался на 6% выше, чем у пациентов, которые в течение 2 нед. после отмены топических ГКС применяли плацебо, а затем вновь стали использовать препарат «Эмолиум» (рис. 3). У пациентов, использовавших после отмены топических ГКС только препараты плацебо, отмечалось значительное ухудшение состояния кожи. После 3 нед. применения плацебо индекс SCORAD

увеличился более чем на 10%. Состояние кожи улучшилось лишь после возобновления использования препаратов линии «Эмолиум». Через 3 нед. индекс SCORAD снизился более чем на 30%. Состояние кожи оценивалось в начале исследования, а также спустя 1—3, 5, 6 и 8 нед. [44].

Проведенное исследование подтверждает, что «Эмолиум» — это серия взаимно дополняющих друг друга эмолентов. У пациентов с легкой формой АД эти препараты могут применяться в качестве основного лечебно-профилактического средства ухода за кожей, а у пациентов с тяжелой формой заболевания — как препараты, дополняющие фармакологическое лечение.

У пациентов в стадии ремиссии с умеренно выраженным поражением кожи (индекс SCORAD < 20 баллов) препараты косметической линии «Эмолиум» быстро и надолго уменьшают интенсивность покраснения и сухости кожи, а также субъективных симптомов — зуда и жжения.

При тяжелых формах АД (индекс SCORAD > 20 баллов) применение препаратов «Эмолиум» в сочетании с топическими ГКС позволяет достичь значимого регресса клинических симптомов; улучшение состояния кожи отмечается уже после 1-й недели терапии.

Высокую клиническую эффективность исследуемой косметической линии подтверждает то, что при замене продуктов «Эмолиум» препаратами плацебо симптомы заболевания возобновлялись спустя неделю.

Косметические свойства продуктов «Эмолиум» получили высокую оценку пациентов и врачей, участвовавших в исследовании.

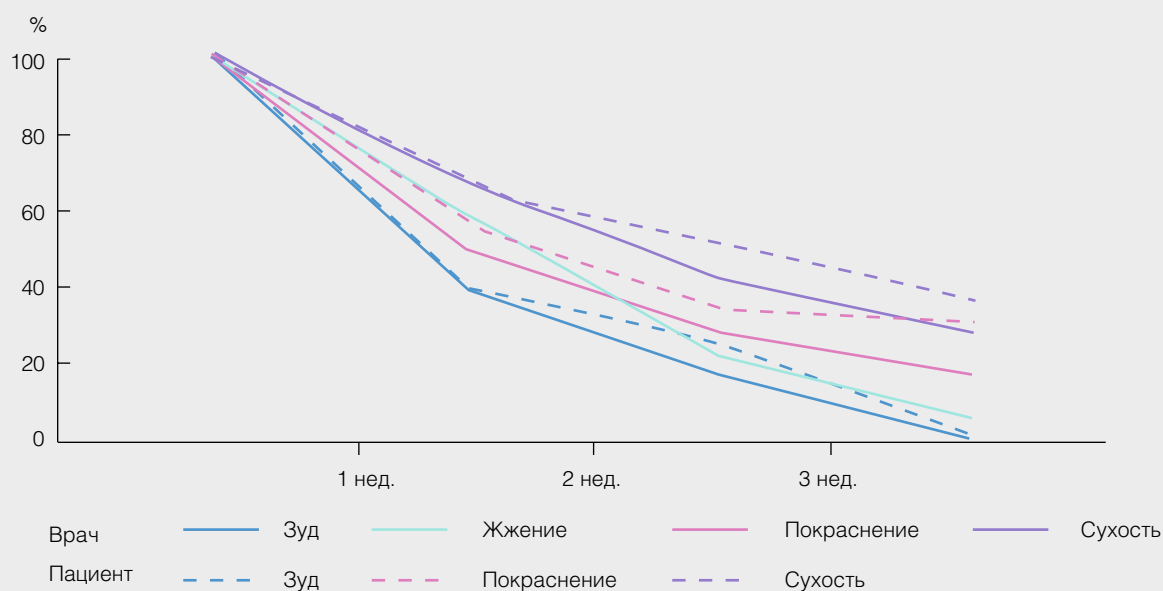


Рис. 1. Оценка регресса клинических симптомов АД врачом и пациентами 1-й группы

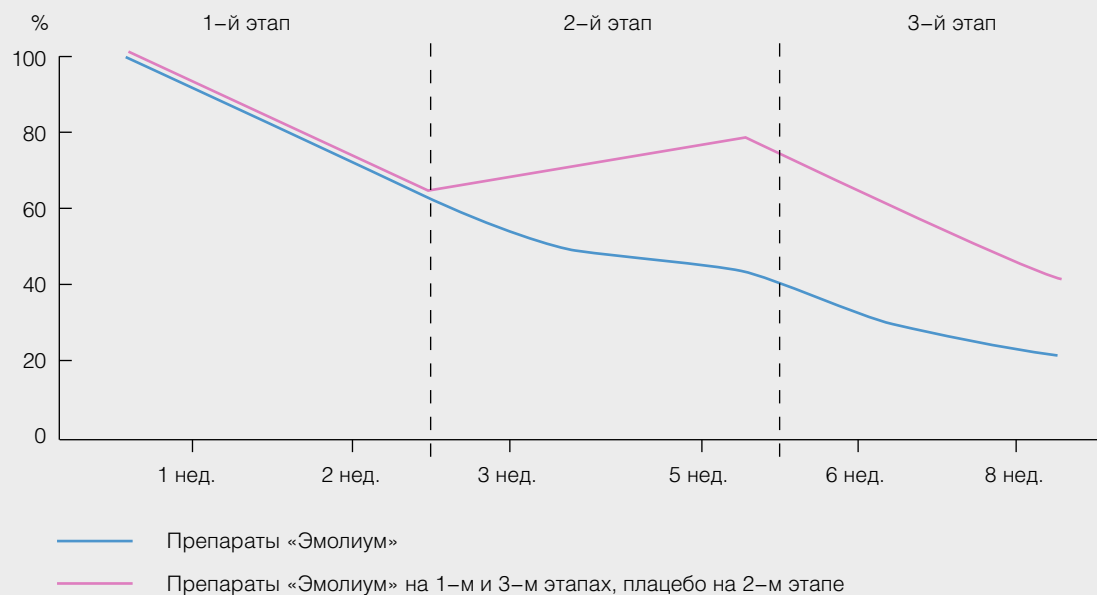


Рис. 2. Уменьшение величины индекса SCORAD у пациентов 2-й группы

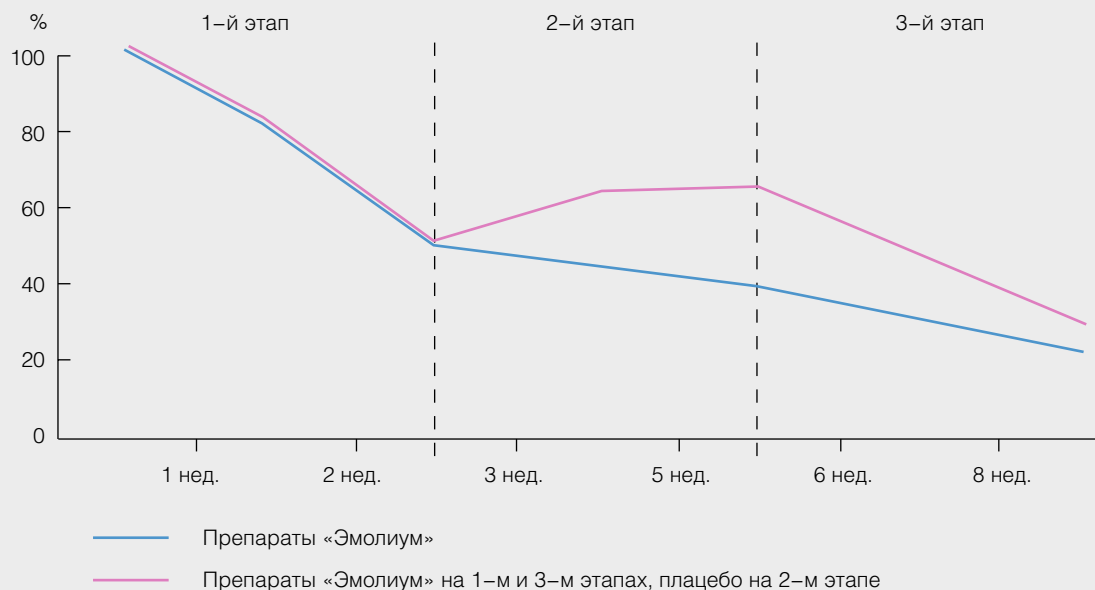


Рис. 3. Уменьшение величины индекса SCORAD у пациентов 3-й группы

Таким образом, регулярное использование средств базового ухода и очищения «Эмолиум» пациентами с АД и сухостью кожи различного генеза повышает эффективность топической глюкокортикоидной терапии, сокращает длительность лечения, улучшает состояние кожи и прогноз заболевания в целом.

Литература

1. Дерматовенерология: учебник для студ. высш. мед. учеб. заведений / Е.В. Соколовский, Е.Р. Аравийская, К.Н. Монахов и др.; под ред. Е.В. Соколовского. М.: Издательский центр «Академия», 2005. 528 с.
2. Nilesh Morar, William O C M Cookson, John I Harper and Miriam F Moffatt. Filaggrin Mutations in Children with Severe Atopic Dermatitis. Journal of Investigative Dermatology (2007) 127, 1667–1672; doi:10.1038/sj.jid.5700739; published online 15 February 2007.

3. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений // Рус. мед. журн., 2004. Т. 12, № 18. С. 1082—1084.
4. Fartasch, M. The Epidermal Lamellar Body: A Fascinating Secretory Organelle *Journal of Investigative Dermatology Bibliographic details*. 2004. Vol. 122, № 5. P. xi—xii.
5. Florinda María Busi. Barrera epidérmica en dermatitis atópica // *Rev Asoc Col Dermatol*. 2008 (Dec.). Vol. 16, № 4. P. 293, 301.
6. Swartzendruber DC, Wertz PW, Kitko DJ et al. Molecular models of the intercellular lipid lamellae in mammalian stratum corneum // *J. Invest. Dermatol*. 1989. Vol. 92. P. 251—257.
7. Baran R, Maibach HI. Textbook of cosmetic Dermatology / Martin Dunitz Ltd. 1998. С. 171—186, 203—224.
8. Roitman E, Elias PM. Human stratum corneum lipids: characterization and regional variations // *J. Lipid. Res*. 1983 Feb. Vol. 24, № 2. P. 120—30.
9. Fulmer AW, Kramer GJ. Stratum corneum lipid abnormalities in surfactant-induced dry scaly skin // *J. Invest. Dermatol*. 1986 May. Vol. 86, № 5. P. 598—602.
10. Mao-Qiang M et al. Exogenous non physiological vs physiological lipids: divergent mechanism for correction of permeability barrier dysfunctions // *Arch Dermatol*. 1995. Vol. 131. P. 809—876.
- 10a. Goldstein AM, Abramovits W. Ceramides and the stratum corneum: structure, function, and new methods to promote repair // *Int. J. Dermatol*. 2003. Vol. 42, № 4. P. 256—59.
11. Swartzendruber DC, Wertz PW, Kitko DJ, Madison KC, Downing DT. Molecular models of the intercellular lipid lamellae in mammalian stratum corneum // *J. Invest. Dermatol*. 1989 Feb. Vol. 92, № 2. P. 251—7.
12. Lampe MA, Burlingame AL, Whitney J, Williams ML, Brown BE, Roitman E, Elias PM. Human stratum corneum lipids: characterization and regional variations // *J. Lipid. Res*. 1983 Feb. Vol. 24, № 2. P. 120—30.
13. Madison KC. Barrier function of the skin: “la raison d’être” of the epidermis // *J. Invest. Dermatol*. 2003. Vol. 121, № 2. P. 231—41.
14. Sator PG, Schmidt JB, Honigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2003. Vol. 48. P. 352—8.
15. Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, Takagi Y, Ichikawa Y, Imokawa G. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus* // *J. Invest. Dermatol*. 2002. Vol. 119. P. 433—9.
16. Руководство по дерматокосметологии / Под ред. Е.П. Аравийской, Е.В. Соколовского. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. 632 с.
17. Fluhr JW, Kao J, Jain M, et al. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity // *J. Invest. Dermatol*. 2001. Vol. 117, № 1. P. 44—51.
18. Mao-Qiang M et al. Fatty acids are required for epidermal permeability barrier function // *J. Clin. Invest*. 1993. Vol. 92. P. 791—798.
19. Mao-Qiang M et al. Exogenous non physiological vs physiological lipids: divergent mechanism for correction of permeability barrier dysfunctions // *Arch. Dermatol*. 1995. Vol. 131. P. 809—876.
20. Coderch L, López O, de la Maza A, Parra JL. Ceramides and skin function // *Am. J. Clin. Dermatol*. 2003. Vol. 4, № 2. P. 107—29.
21. Feingold K R et al. Cholesterol synthesis is required for cutaneous barrier function in mice // *J. Clin. Invest*. 1990. Vol. 86. P. 1783—1795.
22. Wuthrich B. Definition and diagnosis of intrinsic versus extrinsic atopic dermatitis / In: Bieber TaL, DYM. Atopic dermatitis. Marcel Dekker, Inc. 2002. P. 1—20.
23. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, et al. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis // *Acta Derm. Venereol*. 1998. Vol. 78, № 1. P. 27—30.
24. Fluhr JW, Elias PM. Stratum corneum pH: formation and function of the ‘acid mantle’ // *Exogenous Dermatology*. 2002. Vol. 1, № 4. P. 163—75.
25. Eberlein-Konig B, Schafer T, Huss-Marp J, et al. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children // *Acta Derm. Venereol*. 2000. Vol. 80, № 3. P. 188—91.
26. Food allergy, dermatologic diseases, and anaphylaxis PRACTALL Consensus Report 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 Cezmi A. Akdis, MD, a MuE beccel Akdis, MD, PhD, a Thomas Bieber, MD, PhD, b Carste 2006 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology doi:10.1016/j.jaci.2006.03.045n.
27. Rippe F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus aureus* // *Am. J. Clin. Dermatol*. 2004. Vol. 5. P. 217—23.
28. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW, et al. Genetic association between an AACC insertion in the 39UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol*. 2004. Vol. 123. P. 62—6.
29. Alan D Irvine, McLean Breaking the (Un)Sound Barrier: Filaggrin Is a Major Gene for Atopic Dermatitis // *J. Invest. Dermatol*. 2006. Vol. 126. P. 1200—1202.
30. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR et al.: Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema // *Nat. Genet*. 2007. Vol. 39. P. 650—654.
31. Hoffjan S.; S. Stemmler. On the Role of the Epidermal Differentiation Complex in Ichthyosis Vulgaris, Atopic Dermatitis and Psoriasis // *Br. J. Dermatol*. 2007. Vol. 157, № 3. P. 441—449.
32. McGrath JA ; Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease // *Trends. Mol. Med*. 2008. Vol. 14, № 1. P. 20—7.
33. O’Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD: Filaggrin in atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008 (Epub ahead of print).
34. Henderson J, Northstone K, Lee S et al.: The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008. Vol. 121. P. 872—877.
35. Weidinger S, O’Sullivan M, Illig T et al.: Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008. Vol. 121. P. 1203—1209.
36. Brown S., Irvine A. Atopic eczema and the filaggrin story // *Semin. Cutan. Med. Surg*. 2008. Vol. 27. P. 128—137.
37. Stephan Weidinger, MD, Maureen O’Sullivan, MD, Thomas Illig, PhD, Hansjörg Baurecht, MSc, Martin Depner, MSc, Elke Rodriguez, MSc, Andreas Ruether, PhD, Norman Klopp, PhD, Christian Vogelberg, MD, Stephan K Weiland, MD, WH Irwin McLean, PhD, DSc, FRSE, Erika von Mutius, MD, Alan D Irvine, MD, Michael Kabesch, MD. Scratching below the surface: Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever and asthma in children // *JACI Highlights*. May 2008
38. Аравийская Е.П., Соколовский Е.В. Сухость кожи. Причины и механизмы возникновения. Принципы коррекции // *Журн. дерматол. и косметол*. 2002. Т. 2. С. 10—13.
39. Hanofin J.M., Tofte S.J. Update on therapy of atopic dermatitis // *J. Allergy. Clin. Immunol*. 1999. Vol. 104 (3 Pt 2). P. 123—125.
40. Монахов К.Н., Холодилова Н.А. Применение препаратов «Эмолиум» при лечении больных atopическим дерматитом // *Клин. дерматол. и венерол*. 2009. Т. 5.
41. Adrian M. Goldstein, MD, PhD, and William Abramovits, MD. Ceramides and the stratum corneum: structure, function, and new methods to promote repair // *Int. J. Dermatol*. 2003. Vol. 42. P. 256—259.
42. Menon GK, Feingold KR, Moser AH et al. De novo sterol genesis in the skin. II. Regulation by coetaneous barrier requirements // *J. Lipid. Res*. 1985. Vol. 26. P. 418—427.
43. Grubauer G, Elias PM, Feingold KR. Transepidermal water loss the signal for recovery of barrier structure and function // *J. Lipid. Res*. 1989. Vol. 30. P. 323—333.
44. Adamski Z., Kaszuba A., Placek W. Wieloosrodkowe badanie skuteczności preparatów emolienacyjnych z linii Emolium, informacja naukowa: Nepentes S.A. 2007.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДУЛЯТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНОМ ХЛАМИДИОЗЕ. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

А.Н. БАРИНОВА, С.Л. ПЛАВИНСКИЙ

Using immune response modifiers for urogenital chlamydiosis. Mathematic simulation and forecast of chlamydiosis epidemiological process

A.N. BARINOVA, S.L. PLAVINSKY

Об авторах:

А.Н. Баринаова — доцент, кафедра дерматовенерологии ГОУ ДПО, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, г. Санкт-Петербург
С.Л. Плавинский — декан факультета общественного здравоохранения

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

Проведен анализ влияния включения модуляторов иммунного ответа (на примере циклоферона) в схемы лечения урогенитального хламидиоза с точки зрения общественного здоровья. Использована математическая модель динамики хламидийной инфекции в гипотетической когорте женщин высокого риска заражения (работницы коммерческого секса) и их клиентов. Для калибровки модели использованы данные обследования работников коммерческого секса в десяти регионах Российской Федерации, а также опубликованные материалы по эффективности терапии циклофероном. Установлено, что включение модуляторов иммунного ответа в схему лечения урогенитального хламидиоза способствует снижению распространенности заболевания в популяции на 6—30%, причем наиболее эффективной является стратегия включения препарата в схему лечения пациентов группы риска.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, иммуномодулирующая терапия, циклоферон, математическое моделирование, группы риска.

There was an analysis of the role immune response modifiers (by the example of Cycloferon) play as a part of treatment schemes of urogenital chlamydiosis from the point of view of public health. A math model of the chlamydia infection dynamics in a hypothetic cohort of women running a high risk of infection (commercial sex workers) and their clients was used for the analysis. The data of the study of commercial sex workers from ten regions of the Russian Federation as well as data published on the Cycloferon treatment efficacy were used for model calibration. The resulting data confirm that making immune response modifiers a part of the urogenital chlamydiosis treatment regimen decreases the prevalence of the disease in the population by 6-30%. The strategy aimed at making the drug a part of the treatment regimen for the risk group patients seems to be most efficient.

Key words: urogenital chlamydiosis, immune-modulating therapy, Cycloferon, mathematic simulation, risk groups.

Актуальность проблемы урогенитального хламидиоза (УГХ) обусловлена ростом заболеваемости им в репродуктивном возрасте, хронизацией инфекции, несмотря на проводимую терапию, способностью ряда антибиотиков индуцировать персистенцию хламидийной инфекции [7]. В настоящее время поиск методов иммунотерапии хламидийной инфекции в дополнение к антибиотикотерапии является важным направлением в предотвращении развития осложнений хронической хламидийной инфекции.

На сегодняшний день установлено, что иммунные механизмы ответственны за патологические из-

менения в органах и тканях, являющиеся следствием хронической и рецидивирующей хламидийной инфекции, включая воспалительные заболевания органов малого таза, трубное бесплодие и эктопическую беременность [6, 10—11]. В то же время существуют данные, что специфический вид иммунного ответа — Th1-иммунный ответ необходим для ограничения распространения инфекции по половым путям и формирования приобретенного иммунитета, что подтверждается меньшим бактериовыделением и более короткой продолжительностью инфекции при повторном инфицировании [8].

Следовательно, теоретически обосновано включение в схемы лечения хламидиоза модуляторов иммунного ответа, которые усиливают местный и системный Th1-ответ.

В отечественной практике распространенным модулятором иммунной системы является низкомолекулярное вещество из класса акридонов — циклоферон. Д.К. Ермоленко и соавт. [5] показали, что циклоферон в дозе 500 мкг/мл индуцировал в линии клеток K-562 мРНК для ИГ, и сделали заключение, что препарат является индуктором клеточного ответа Th1-типа. Циклоферон выпускается в трех формах — таблетки (150 мг акридон уксусной кислоты), раствор для инъекций (ампулы 250 мг/2 мл) и 5% линимент (тубы по 5 и 30 мл).

В ряде отечественных клинических испытаний [4, 5] было продемонстрировано сокращение сроков заболевания УГХ у пациентов, получающих в дополнение к антибиотикотерапии циклоферон.

Вместе с тем представляет интерес, могут ли модуляторы иммунного ответа оказывать значимое воздействие на распространение УГХ или они только способствуют снижению негативных последствий хламидийной инфекции для конкретного пациента? В настоящем исследовании предпринята попытка оценить эффективность включения циклоферона в схему лечения хламидиоза с точки зрения общественного здоровья, используя инструменты математического моделирования инфекционного процесса.

Материал и методы

Для анализа была выбрана двухгрупповая SIS-модель (уязвимый — инфицированный — уязвимый), которая обычно используется для описания динамики инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), не приводящих к летальному исходу. Модель представляет собой систему дифференциальных уравнений, описывающих заражение хламидиозом и выздоровление от него в двух группах [3]. Популяционная скорость увеличения числа зараженных зависит от количества лиц группы риска, вероятности заражения при однократном контакте и количества контактов в единицу времени (год). Скорость снижения числа инфицированных зависит от времени, прошедшего до обращения за лечением, и времени лечения.

Две группы, выбранные для анализа, представляли собой группу женщин с большим количеством половых партнеров (работники коммерческого секса, РКС) и группу их клиентов. Количество партнеров в первой группе было оценено на основании результатов исследования, проводившегося в 2008 г. в десяти регионах Российской Федерации [1, 2], и составило 150 клиентов в год (медиана). Количество контактов мужчин-клиентов с РКС было оценено 3 раза в год (потенциально заразные контакты, без использования презервативов). Из анализа специально была исключена относительно небольшая группа мужчин, являвшихся частыми потребителями коммерческого секса. Относительные размеры популяции РКС и их клиентов были оценены исходя из соотношения контактов между этими двумя группами,

составившего 50:1, иными словами, на популяцию 25 000 клиентов приходится примерно 500 РКС.

Вероятность заражения хламидийной инфекцией при однократном контакте была принята равной 20% [12]. Для использования модели также необходимо было располагать данными о том, как быстро зараженный человек обращается за лечением, что определяет продолжительность заразного периода. К сожалению, таких данных по Российской Федерации нет, поэтому модель была вначале откалибрована таким образом, чтобы предсказывать уровень распространенности хламидиоза среди РКС в 15—19%. Указанные значения были получены как 95% доверительный интервал (ДИ) распространенности хламидиоза среди РКС по данным упомянутого выше исследования [2]. Для калибровки модель анализировалась до достижения ею стабильного состояния (эндемии). Эндемичная распространенность для РКС должна была быть в указанных выше пределах для того, чтобы стартовые параметры модели были бы включены в последующий анализ. Стартовые параметры модели были установлены, как описано выше, а период между заражением и временем исчезновения значительного, достаточного для заражения бактериовыделения варьировал от 4 дней до 1,25 года [12]. Стартовые параметры варьировали отдельно для РКС и их клиентов.

В результате калибровки был получен набор соотношений периодов до контакта с системой здравоохранения РКС и их клиентов, который и использовался для моделирования.

Для дальнейшего анализа были использованы данные об эффективности лечения УГХ схемами, включающими модуляторы иммунного ответа [4]. На основании этих данных была проведена оценка снижения длительности заразного периода под влиянием модуляторов иммунного ответа (циклоферона).

Далее данные калибровки были модифицированы так, чтобы отразить действие циклоферона. Рассматривались три сценария — лечение циклоферном получают только мужчины-клиенты РКС, больные УГХ (сценарий 1), лечение получают только РКС с УГХ (сценарий 2) и лечение получают обе группы (сценарий 3). Полученные в результате запуска модели сравнивались с данными, зафиксированными в ходе калибровки, после чего рассчитывалась величина снижения уровня распространенности УГХ в группах РКС и их клиентов.

Полученные результаты оценивались путем расчета средних, максимального и минимального значений снижения, а также 95% доверительных интервалов для снижения в группе РКС, где исходный уровень распространенности был сходным.

Анализ моделей и статистическую обработку данных проводили при помощи процедуры MODEL системы SAS (SAS Institutes Inc., Cary, NC, версия 9.1), которая поддерживает решение системы обычных дифференциальных уравнений [3].

Результаты и их обсуждение

Основные результаты анализа приведены в таблице. Как видно из таблицы, распространенность УГХ в группе женщин высокого риска (РКС) составляет 17,1 %, распространенность этого заболевания среди их мужчин-клиентов (по данным откалиброванной модели) — значительно ниже: 0,11%. Очевидно, если количество незащищенных контактов, приходящихся на одного мужчину, будет большим, то и распространенность УГХ среди них будет выше. Этот факт необходимо учитывать при обсуждении дальнейших результатов, так как популяционная эффективность модуляторов иммунного ответа у мужчин будет несколько занижена.

В рамках использованной модели (см. таблицу) было установлено, что применение модуляторов иммунного ответа (циклоферона) в значительной степени отражается на состоянии общественного здоровья — пораженность УГХ групп риска снижается, что соответственно должно приводить к снижению вероятности развития осложнений этого заболевания, замедлению дальнейшего его рас-

пространения и уменьшению нагрузки на систему здравоохранения.

Наиболее эффективным подходом является назначение препарата всем пациентам с УГХ, как мужчинам, так и женщинам. Согласно данным использованной модели, в таком случае распространенность УГХ среди женщин группы риска снизилась с 17,1 до 12,5% (на треть), абсолютное снижение составило 4,67% (95%ДИ = 4,23—5,11%). Это означает, что на каждую сотню женщин группы риска число пораженных УГХ снизилось на 4—5 (с 17 до 12). Хотя эта цифра и остается достаточно высокой, тем не менее положительный результат очевиден. Среди мужчин распространенность УГХ в данном случае снизилась с 11 (0,107%) до 7,1 на 10 000 человек (абсолютное снижение 0,036%, 95%ДИ = 0,027—0,044%). Снижение также составляло примерно треть и было достоверным ($p < 0,001$). Это показывает, что назначение циклоферона всем пациентам с УГХ приводит к снижению распространенности инфекции на треть вне зависимости от того, к какой группе они относятся. Однако абсолютный эффект выражен значительно

Таблица

Результаты моделирования влияния терапии УГХ циклофероном на распространенность заболевания

	Распространенность УГХ в группах (в %)			
	ожидаемая	95% ДИ	минимальное значение	максимальное значение
Исходные данные				
Мужчины	0,107	0,092—0,116	0,029	0,254
Женщины	17,1	16,8—17,4	15,2	19,0
Сценарий 1 (назначение циклоферона только инфицированным мужчинам)				
Мужчины	0,101	0,086—0,116	0,023	0,254
Женщины	16,0	15,7—16,3	12,6	18,5
Разность (м)	0,006	0,006—0,006		
Разность (ж)	1,12	0,96—1,29		
Сценарий 2 (назначение циклоферона только инфицированным женщинам)				
Мужчины	0,077	0,070—0,085	0,027	0,149
Женщины	13,6	13,0—14,3	5,65	17,7
Разность (м)	0,029	0,021—0,038		
Разность (ж)	3,49	2,94—4,03		
Сценарий 3 (назначение циклоферона всем инфицированным)				
Мужчины	0,071	0,063—0,079	0,021	0,143
Женщины	12,5	11,9—13,0	4,82	15,4
Разность (м)	0,036	0,027—0,044		
Разность (ж)	4,67	4,23—5,11		

сильнее в группе, которая имеет бóльшую распространенность УГХ, в данном случае в группе женщин, занимающихся коммерческим сексом.

Исходная модель была построена таким образом, чтобы максимальные и минимальные значения распространенности УГХ среди женщин группы высокого риска (15,2—19,0%) совпадали со значениями 95% доверительного интервала для распространенности УГХ среди лиц, занимающихся коммерческим сексом, полученными по результатам исследования в 10 регионах России. Соответственно предсказанные в рамках модели минимальные и максимальные значения являются также показателем возможных популяционных колебаний значений распространенности УГХ. Оценка этого параметра для сценария назначения циклоферона всем пациентам с УГХ показывает, что в группе риска распространенность УГХ может снизиться до 4,9%, хотя может и остаться на уровне 15,4%. Диапазон возможных значений является широким, однако он четко показывает, что распространенность УГХ в группе риска при назначении циклоферона должна снизиться (аналогичное снижение отмечено и у мужчин).

Также важно было установить, как будет меняться распространенность УГХ, если терапия назначается не всем пациентам, а лишь части — только мужчинам или только женщинам группы риска. Анализ разработанной модели показывает, что и в этом случае будет отмечаться положительный эффект с точки зрения общественного здоровья, однако он будет зависеть от того, на какую группу направлено лечение. Так, если терапия назначается только женщинам (группы риска), то отмечается значительное снижение распространенности УГХ как среди женщин (с 17,1 до 13,6% — на 3,49% (95%ДИ = 2,94—4,03%), так и среди мужчин (с 10,7 до 7,7 на 10 000 человек, абсолютное снижение 0,029%, 95%ДИ = 0,021—0,038%, $p < 0,001$ в обоих случаях). В сравнении с подходом, когда препарат назначается всем пациентам с УГХ, данная стратегия характеризуется несколько меньшим положительным эффектом, однако различия не столь выражены.

Вместе с тем если бы циклоферон назначался только мужчинам, то эффект его относительного изменения распространенности УГХ значительно менялся в менее благоприятную сторону. Хотя распространенность УГХ снижалась и в этом случае, у мужчин она уменьшалась с 10,7 до 10,1 на 10 000 человек, у женщин группы риска — с 17,1 до 16 случаев (абсолютное снижение у мужчин 0,006%, 95%ДИ = 0,0059 — 0,0061%, $p = 0,05$, у женщин — 1,12%, 95%ДИ = 0,96—1,12%, $p < 0,05$). Иными словами, стратегия назначения циклоферона только мужчинам (группе относительно низкого риска) является менее выгодной с точки зрения общественного здоровья, чем назначение препарата группе высокого риска или всем пациентам.

Этот результат подчеркивает важность назначения лечения, которое сокращает длительность заразного периода, а также необходимость проведения эпидемиологического расследования случаев заражения и отслеживания контактов, что повысит вероятность выявления и лечения пациентов группы риска. Кроме того, результаты моделирования подтверждают наибольшую эффективность стратегии лечения групп высокого риска, когда терапия инфекционных заболеваний, приводящая к снижению длительности заразного периода, должна проводиться в первую очередь лицам с большим количеством контактов.

В целом можно констатировать, что включение модуляторов иммунной системы, таких как циклоферон, в схемы лечения УГХ окажет положительное влияние на состояние общественного здоровья и приведет к снижению распространенности этого заболевания, особенно если удастся наладить своевременное выявление и лечение пациентов группы высокого риска. В этом случае использование циклоферона будет не только оказывать положительное влияние на пациента [5], но и способствовать улучшению ситуации с ИППП в обществе в целом.

Литература

1. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), и ВИЧ-инфекция в группах риска. Распространяются ли возбудители по одним и тем же сетям? / С. Плавинский, А. Барина, К. Ерошина и др. // Российский семейный врач. 2009. Т. 13, № 1. С. 26—31.
2. Инфекции, передающиеся половым путем, ВИЧ-инфекция и эффективность программ снижения вреда в Российской Федерации / С. Плавинский, К. Ерошина, А. Барина и др. Москва: ОИЗ УКЦ, 2009. С. 48.
3. Плавинский С. Моделирование ВИЧ-инфекции и других заразных заболеваний человека и оценка численности групп риска. Введение в математическую эпидемиологию. Москва: ОИЗ УКЦ, 2009. С. 100.
4. Рыбалкин С.Б., Мирзабалаева А.К. Альтернативные подходы к терапии урогенитальных заболеваний с целью сохранения репродуктивного здоровья / Методические рекомендации и руководство для врачей-клиницистов. Санкт-Петербург, 2000. С. 37.
5. Урогенитальный трихомониаз / Д.К. Ермоленко, В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин и др. Санкт-Петербург — Великий Новгород: Санкт-Петербургский НИИЭМ им. Пастера, 2007. С. 120.
6. Chlamydial heat shock protein 60-specific T cells in inflamed salpingeal tissue / A. Kinnunen, P. Molander, R. Morrison et al. // Fertil. Steril. 2002. Jan. Vol. 77. P. 162—166.
7. Chlamydial persistence: beyond the biphasic paradigm / R.J. Hogan, S.A. Mathews, S. Mukhopadhyay et al. // Infect. Immun. 2004. Apr. Vol. 72. P. 1843—1855.
8. Kelly K.A. Cellular immunity and Chlamydia genital infection: induction, recruitment, and effector mechanisms // Int. Rev. Immunol. 2003. Vol. 22. P. 3—41.
9. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results / L. Westrom, R. Joesoef, G. Reynolds et al. // Sex Transm Dis. 1992. Vol. 19. P. 185—192.
10. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease / S.D. Hillis, L.M. Owens, P.A. Marchbanks et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1997. Jan. Vol. 176. P. 103—107.
11. Ward M.E. The immunobiology and immunopathology of chlamydial infections // APMIS. 1995. Nov. Vol. 103. P. 769—796.
12. Wasserheit J.N., Aral S.O. The dynamic topology of sexually transmitted disease epidemics: implications for prevention strategies // J. Infect. Dis. 1996. Oct. Vol. 174 Suppl 2. P. S201—213.

ЦИКЛОФЕРОН®

мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ



www.polysan.ru



**ЩИТ
И МЕЧ
ИММУННОЙ
ЗАЩИТЫ**



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

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

Показания к применению:

Таблетки

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

Инъекции

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

Линимент

(Per№ 001049/01): уретриты, баланопоститы, вагиниты, стоматиты, парадонтиты

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТРАМПЛИН ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КРЕМА ТРАВОГЕН И КРЕМА ТРАВОКОРТ В МОСКВЕ

А.В. МОЛОЧКОВ, М.А. ГУРЕЕВА, Л.Г. ОВСЕПЯН, Л.А. КАЛИНИНА, А.Ф. БОЛОТСКИХ, Е.И. ШУЛЬМАН,
И.Ю. ВАСИЛИШИНА, З.И. ГУСЕЙНОВА, М.П. САБЛИНСКИЙ, М.В. УСТИНОВ

Results of the Trampalin study for evaluating the efficacy, safety and tolerance of the Travogen cream and Travocort cream in Moscow

A.V. MOLOCHKOV, M.A. GUREYEVA, L.G. OVSEPYAN, L.A. KALININA, A.F. BOLOTSKIKH, YE.I. SHULMAN,
I.YU. VASILISHINA, Z.I. GUSEINOVA, M.P. SABLINSKY, M.V. USTINOV

Об авторах:

А.В. Молочков — профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, д.м.н., проф.

М.А. Гуреева — ассистент кафедры дерматовенерологии факультета кафедры повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов, г. Москва

Л.Г. Овсепян — заведующий кожным отделением Кожно-венерологического диспансера № 27, г. Москва

Л.А. Калинина — дерматовенеролог Кожно-венерологического диспансера № 14, г. Москва

А.Ф. Болотских — миколог Кожно-венерологического диспансера № 5, г. Москва

Е.И. Шульман — дерматовенеролог-миколог Кожно-венерологического диспансера № 28, г. Москва

И.Ю. Василишина — дерматовенеролог Кожно-венерологического диспансера № 17, г. Москва, к.м.н.

З.И. Гусейнова — дерматовенеролог Института аллергологии и клинической иммунологии, г. Москва, к.м.н.

М.П. Саблинский — заведующий отделением поликлиники Гознак, г. Москва, к.м.н.

М.В. Устинов — дерматовенеролог Кожно-венерологического диспансера № 9

Приведены результаты клинического многоцентрового наблюдательного проспективного исследования ТРАМПЛИН по оценке эффективности, безопасности и переносимости крема Травоген (изоконазол) и крема Травокорт (изоконазол, дифлукортолон) у больных с комбинированными (аллергическими, микотическими, бактериальными) поражениями кожи различной этиологии и локализации в Москве.

Ключевые слова: микозы гладкой кожи, пиодермии, аллергодерматозы, изоконазол.

The article describes the results of the TRAMPLIN clinical multi-center follow-up prospective study for evaluating the efficacy, safety and tolerance of the Travogen cream (isocanazole) and Travocort cream (isocanazole, diflucortolone) in patients suffering from combined (allergic, mycotic, bacterial) skin lesions of different etiology and localization in Moscow.

Key words: glabrous skin mycoses, pyoderma, allergodermatoses, isocanazole

Грибковые заболевания (микозы) многочисленны и разнообразны. Среди них встречаются острые и хронические, поверхностные и глубокие, локализованные и распространенные, контагиозные и незаразные формы. Микотические поражения кожи относятся к наиболее частым заболеваниям человека, которыми по статистическим данным страдает до 20% населения [1]. Микозы составляют 37—42% от всех болезней кожи и ногтей [2], причем заболеваемость продолжает расти.

Клиническая классификация грибковых заболеваний кожи построена по принципу глубины по-

ражения кожи и придатков. При кератомикозах поражаются поверхностные слои эпидермиса и придатков кожи возбудителями разноцветного лишая и узловатой трихоспории. Для эпидермомикозов характерно повреждение всех слоев эпидермиса и дермы. К этой группе относят паховую эпидермофитию, микозы стоп, ногтей и гладкой кожи; трихофитию, фавус и микроспорию. Отдельно выделяют кандидоз: поверхностный (слизистых оболочек и кожи), хронический гранулематозный и висцеральный. К глубоким микозам относят кокцидиоидоз, гистоплазмоз, североамериканский бластомикоз, южноамериканский бластомикоз, криптококкоз, споротрихоз, аспергиллез, мукокороз, риноспориоз, мицетомы и др. В отдельную группу выделяют псевдомикозы (эритразма, подкрыльцовый трихомикоз,

актиномикоз, нокардиоз), возбудители которых занимают промежуточное место между микозами и заболеваниями бактериальной этиологии.

В абсолютном большинстве случаев поражения кожи при микозах носят ограниченный характер и до последнего времени не требовали особого внимания врачей в связи с высокой эффективностью местных противогрибковых препаратов широкого спектра действия. Сложности в лечении микотических поражений кожи, все чаще приводящие к неэффективности применения привычных схем терапии, в первую очередь связаны с развитием устойчивости возбудителей к противогрибковым препаратам [3].

Под устойчивостью к противогрибковому препарату понимают неспособность препарата эффективно останавливать рост определенного штамма гриба и развитие грибкового заболевания, связанного с размножением гриба в организме человека. Устойчивость может быть исходной (существовавшей до применения препарата) или приобретенной (развивающейся во время лечения). Исходная устойчивость является, как правило, видовой характеристикой или встречается у части штаммов вида, остальные штаммы которого чувствительны к действию препарата. Устойчивость целых этиологических групп грибов (например, дерматофитов к амфотерицину, *Mucorales* к азолам) является проблемой спектра действия препарата. Приобретенная устойчивость развивается во время лечения препаратом у штаммов, изначально чувствительных к нему. Причиной приобретенной устойчивости являются мутации грибов, приводящие к появлению и отбору штаммов с необычно высокой минимальной подавляющей концентрацией (МПК). Необходимо также учитывать возможность селекции в процессе терапии изначально устойчивых штаммов грибов при заражении сразу несколькими и чувствительными, и устойчивыми штаммами.

Устойчивость *in vitro* описана для каждого из известных сегодня противогрибковых препаратов [4]. До последнего времени клинически значимые случаи развития устойчивости описывались лишь для системных антимикотиков [5] в связи с тем что при использовании местных препаратов концентрации действующего вещества намного превосходят МПК. На сегодняшний день возможность развития устойчивости гриба к местным антимикотическим препаратам не вызывает сомнения [6], что требует проведения дополнительных клинических исследований по изучению эффективности применения давно известных и хорошо зарекомендовавших себя препаратов.

В 2009 г. в г. Москве было проведено многоцентровое наблюдательное проспективное исследование по изучению эффективности, безопасности и переносимости кремов Травоген (изоконазол) и Травокорт (изоконазол, дифлукортолон) у больных

с установленными диагнозами ограниченных микотических поражений кожи различной этиологии и локализации.

Травоген (изоконазола нитрат) в лекарственной форме 1% крема — противогрибковый препарат для наружного применения. Химическое название 1-{2-(2,4-дихлорфенил)-2-[(2,6-дихлорфенил) метокси]-этил}-1Н-имидазол. В 1 г крема содержится в качестве активного вещества изоконазола нитрат 10 мг и вспомогательные вещества. Изоконазол представляет собой противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. Обладает широким спектром действия, включающим влияние на дерматофиты, грибы рода *Candida*, некоторые грамположительные бактерии (стрептококки, стафилококки) [7]. Антибактериальное действие препарата обусловлено блокированием синтеза парааминобензойной кислоты, являющейся необходимым компонентом синтеза протеинов бактерий [8]. В клинической практике препарат применяется с середины 80-х годов прошлого века.

Комбинированный препарат Травокорт помимо изоконазола нитрата содержит 0,1% дифлукортолон-21-валерат, представляющий собой сильный глюкокортикостероид по классификации Miller — Munro.

Учитывая возможность действия Травокорта на этиологические агенты микозов гладкой кожи, вторичных пиококковых осложнений, а также его выраженное противоаллергическое действие, исследовалась также клиническая и микробиологическая эффективность применения Травокорта при комбинированных поражениях кожи (сочетанное поражение грибковыми и бактериальными агентами с явлениями аллергизации, а также аллергодерматозы, осложненные вторичной пиодермией и/или микотической инфекцией).

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности кремов Травоген и Травокорт у больных с ограниченными микотическими поражениями кожи различной этиологии и локализации.

В задачи исследования входила:

- оценка эффективности и безопасности применения крема Травоген в терапии больных с ограниченными микозами кожи разной локализации с наличием сухости, шелушения, гиперкератоза и трещин, в том числе у больных разноцветным лишаем, микозами гладкой кожи, кистей и/или стоп;
- оценка эффективности и безопасности крема Травокорт в терапии больных с осложненными ограниченными микозами кожи разной локализации с мацерацией, везикуляцией, мокнутием, в том числе больных дисгидротической формой микоза стоп, микотической экземой, микозом крупных складок кожи;



Рис. 1. Микотическая экзема стоп у пациента К. 32 лет. (а — до лечения, б — 12 дней монотерапии кремом Травокорт)

- оценка степени удовлетворенности пациентов препаратами для лечения микозов кожи и стоп.

Материал и методы

Критерии включения в исследование: наличие у больного микоза кожи, подтвержденного положительными результатами микологического обследования (микроскопией кожных чешуек с КОН или калькофлуором белым, и/или культуральной диагностикой). Критерии исключения: непереносимость или аллергическая реакция в анамнезе на один из компонентов крема Травоген или Травокорт.

Группу обследуемых составляли амбулаторные пациенты (мужчины и женщины) с легкими и умереннотяжелыми микозами кожи разной этиологии (разноцветный лишай, кандидоз кожи, дерматомикозы) и локализации (микозы кистей и/или стоп, крупных складок кожи, гладкой кожи). Очаги поражения должны были быть представлены одним или несколькими клиническими симптомами: эритемой, муковидным или иным шелушением, трещинами, везикуляцией, мацерацией.

Больным с явлениями сухости кожи, шелушением, трещинами, умеренно выраженным гиперкератозом назначался крем Травоген. Препарат наносился на очаги поражения тонким слоем 1 раз в сутки до полного разрешения процесса.

Больным с явлениями острого воспаления на коже (гиперемия, отек, экссудация, мацерация, мокнутие) назначался крем Травокорт. Препарат наносился на очаги поражения тонким слоем 2 раза в сутки в течение не более 28 дней.

Протоколом было предусмотрено не более 5 визитов больных: до начала лечения, на 4, 7, 14 и 28-е сутки от начала лечения. В 1-й визит предлагалось подписать информированное согласие, после чего проводился физикальный осмотр пациента, оценка локального статуса, сбор анамнеза, определялся диапазон микологического обследования. По результатам проведенного обследования пациенту назначался один из двух исследуемых препаратов.

Оценку выраженности клинических симптомов заболевания проводили по трех-балльной шкале: 0 — нет симптома, 1 — проявления симптома минимальные, 2 — проявления симптома выражены умеренно, 3 — проявления симптома максимально выражены. Проводилась оценка зуда, эритемы, шелушения, выраженности гиперкератоза, мацерации, мокнутия, везикуляции, наличия трещин. Клиническую эффективность лечения оценивали по динамике разрешения основных симптомов заболевания, микологическую эффективность — по результатам лабораторных исследований, проводимых на 28-е

сутки от начала терапии. Полную эффективность лечения определяли путем суммирования показателей клинической и микологической эффективности. Все нежелательные явления врачи фиксировали на 2 — 5-м визите. На 5-м визите (28-й день после начала лечения) исследователи и пациенты давали оценку эффективности лечения.

Результаты

В исследовании приняли участие 10 медицинских центров Москвы. Под наблюдением находились 100 больных дерматомикозами 61 женщина и 39 мужчин в возрасте от 18 до 73 лет (табл. 1). Крем Травоген был назначен 56 пациентам, Травокорт — 44.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту ($n = 100$)

Возраст	Число больных
18—30 лет	5
31—40 лет	16
41—50 лет	26
51—60 лет	34
61—73 года	19

Из табл. 1 видно, что основную часть составили больные в возрасте от 41 года и старше. Половина больных были старше 51 года. Продолжительность заболевания микозом кожи составляла в среднем $1,8 \pm 0,84$ года (от 2 мес. до 6 лет). Ранее получали лечение по поводу микотического поражения кожи 14 пациентов. Клинически у 12 пациентов установлен диагноз кандидозного поражения гладкой кожи, у 8 — отрубевидного лишая, у 35 — микроспории гладкой кожи, у 45 — интертригинозной формы руброфитии гладкой кожи (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных интертригинозной формой руброфитии гладкой кожи по локализации поражения

Локализация поражения	Количество больных
Межпальцевые складки стоп	45 (100%)
Кожа подошвы и свода стопы	29 (64,4%)
Кожа кистей	4 (8,8%)

Из данных табл. 2, видно, что у 29 (64,4%) больных интертригинозной формой руброфитии гладкой кожи в патологический процесс была вовлечена кожа стоп, у 4 (8,8%) — кожа кистей. Кандидозные поражения были представлены паронихиями кистей (10 пациентов) и сочетанным поражением кистей и стоп (2 пациента). При лабораторном

исследовании диагноз кандидозного поражения подтверждался микроскопическим выявлением почкующихся дрожжеподобных клеток, каждый случай микроспории был подтвержден культурально, у 45 больных руброфитией гладкой кожи клинический диагноз подтверждался обнаружением в чешуйках, взятых из очагов поражения, нитей мицелия. При культуральном исследовании у 37 больных выявлен *T. rubrum* в виде моноинфекции, у 8 — в ассоциации с *T. mentagrophytes var. interdigitale*.

При анализе микотических поражений установлено, что в структуре микозов у обследованных пациентов преобладали дерматофитии (80%), при этом практически с одинаковой частотой выявлялся *T. rubrum* (37%) и *M. canis* (35%)

Явления онихомикоза у больных отсутствовали. У 22 пациентов микоз кожи ассоциировался с аллергодерматозами (у 8 — с микотической экземой, у 6 — с микробной экземой, у 4 — с истинной экземой; у 4 — с атопическим дерматитом). Наличие заболеваний других органов и систем отметили 64% обследованных больных.

Регресс клинических проявлений (зуда, чувства жжения, гиперемии, шелушения и др.) отмечался через 1—2 дня после начала лечения. Критерием эффективности лечения считалось исчезновение клинических проявлений микоза и отрицательный результат микроскопического исследования чешуек с бывших очагов поражения кожи. В среднем пациенты применяли крем Травоген $12,4 \pm 1,23$ дня, крем Травокорт — $14,6 \pm 1,84$ дня.

Из 56 больных дерматомикозами, получавших препарат Травоген клинико-этиологическое излечение наступило у 53, этиологическое излечение (при микроскопии грибы не обнаружены, остается шелушение кожи) — у 2, клиническое излечение (микроскопически обнаруживаются патогенные грибы) — у 1; среди 44 больных, применявших крем Травокорт — соответственно у 40, 3 и 1.

Таким образом у большинства наблюдавшихся больных (93%) достигнуто клинико-этиологическое излечение, у 2 (2%) больных — клиническое излечение (при микроскопическом исследовании обнаружены плесневые грибы). У 5 (5%) пациентов наступило этиологическое излечение при сохраняющемся мелкопластинчатом шелушении.

Необходимо отметить, что комбинированный препарат Травокорт назначался пациентам с микозами, сопровождавшимися явлениями аллергии/присутствия бактериальной флоры. Из 44 пациентов, получавших Травокорт, у 28 был установлен диагноз микотической экземы, у 8 — аллергического дерматита, у 8 — микотического поражения с выраженным воспалительным компонентом. Известно, что наличие патогенного гриба в коже является мощным фактором антигенной стимуляции и зачастую приводит к развитию ал-

лергодерматоза. Как правило, аллергодерматозы, развивающиеся на фоне микотического поражения, характеризуются выраженными клиническими проявлениями (см. рисунок, а), наличием бактериальной флоры и торпидностью к проводимой терапии.

Полученные результаты позволяют рассматривать Травокорт для лечения дерматомикозов, осложненных аллергией, и для лечения инфицированных дерматозов, осложненных бактериально/грибковой флорой.

При лечении пациентов этой группы монотерапия Травокортом проводилась в среднем $14,6 \pm 1,84$ дня, что позволило добиться как разрешения микотического (93,9% случаев), так и аллергического (97,7% случаев) процесса (см. рисунок, б). Полученные результаты позволяют рассматривать препарат Травокорт как эффективное средство лечения микотических поражений, осложненных аллергизацией, и для инфицированных дерматозов сочетанной этиологии. При этом не требуется проведения дополнительной специфической терапии.

При использовании как Травогена, так и Травокорта ни в одном случае не отмечено общих побочных реакций. У одного пациента спустя несколько минут после нанесения крема Травоген появилась незначительная гиперемия, которая самостоятельно регрессировала и при последующем применении препарата не развивалась. Остальные пациенты хорошо переносили Травоген и Травокорт.

По окончании лечения пациентом и врачом проводилась субъективная оценка терапии препаратами Травоген и/или Травокорт. При этом результаты были оценены как отличные 74 пациентами и 56 врачами, «хорошо» оценили результаты

23 пациента и 38 врачей, «удовлетворительно» — 3 пациента и 6 врачей.

Выводы

1. Крем Травоген высокоэффективен при лечении микозов гладкой кожи различной этиологии и локализации с типичным течением.

2. Крем Травокорт высокоэффективен при лечении микозов гладкой кожи различной этиологии и локализации с выраженными явлениями воспаления, в том числе ассоциированных с аллергодерматозами / бактериальной инфекцией.

3. Высокая эффективность и широкий спектр действия в сочетании с высоким профилем безопасности крема Травокорт позволяют рекомендовать его как препарат выбора для лечения больных поверхностными дерматомикозами, осложненными вторичной пиококковой инфекцией.

Литература

1. Evans E. G. V., Scher R. K. Nail dermatophytosis: the nature and scale of the problems//J. Derm. Treat. 1990. Vol. 1. p. 47—48.
2. Scher R. K. Nails: Therapy, Diagnosis, Surgery//Brit. J. Dermatol. 1994. Vol. 130. P. 15.
3. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Грибковые инфекции/Руководство для врачей. М., 2003.
4. Brautigam M., Weidinger G., Nolting S. Successful treatment of toenail onychomycosis with terbinafine and itraconazole gives long-term benefits//B. M. J. (Clinical Research Ed.) 1998. Vol. 317, № 7165. P. 1084.
5. Gupta A. K. Prevalence of onychomycosis in diabetes//J. Am. Acad. Dermatol. 2000. Vol. 43. P. 244—248.
6. Dogra S., Kumar B., Bhansali A. et al. Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India//Int. J. Dermatol. 2002. Vol. 41. P. 647—651.
7. Kessler, H.-J. Mikrobiologische Untersuchungen mit Isoconazole nitrat, einem Breitspektrum — Antimycotikum aus der Gruppe der Imidazole — Derivate. *Arzneim — Forsch. \ Drug. Res.*, 29 (II), Nr9, 1979, 1344—1351.
8. Sud I. J., Feingold D. S. Mechanisms of action of the imidazoles//J. Invest. Dermatol. 1981. Vol. 76. P. 438—441.

Травокорт

изоконазола нитрат 1%
дифлукортолона валерат 0,1%

**Надёжный результат
в лечении инфицированных
дерматозов***



Эффекты:

Противовоспалительный
Противогрибковый
Антибактериальный

Травокорт (Travocort)

МНН: изоконазола нитрат 10мг, дифлукортолона валерат 1мг
Лекарственная форма: Крем для наружного применения

Показания

Грибковые поражения кожи, в т.ч. вторично инфицированные, сопровождающиеся выраженными воспалительными симптомами: микозы стоп; дерматомикозы гладкой кожи (в т.ч. с локализацией в складках кожи, межпальцевых простр
Туберкулёз кожи; кожные проявления сифилиса; вирусные поражения кожи (ветряная оспа, опоясывающий лишай) в местах нанесения препарата; кожные поствакцинальные реакции в местах нанесения препарата; I триместр беременности; повышенная чувствительность к компонентам препарата. С осторожностью применять во II и III триместре беременности.

Побочное действие

Редко: раздражение кожи, аллергические реакции. Как правило, Травокорт переносится хорошо, даже при нанесении на чувствительную кожу.

Дозировка и способ применения

Травокорт наносят тонким слоем на поражённые участки кожи и слегка втирают; процедуру проводят 2 раза в день (утром и вечером). Максимальная длительность лечения составляет 2 недели. Препарат отпускается по рецепту врача
Рег. Уд. П №014588/01 от 05.11.2008

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата



02.10-0652-RU

РАЗВИТИЕ ВЕНЕРОЛОГИИ В СССР В ПЕРИОД ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ (1941—1945)

Л.В. БЕЛОВА-РАХИМОВА, Т.Н. ГУЗЕЙ, В.И. ПРОХОРЕНКОВ

Development of venereology in the USSR during the period of the great patriotic war (1941—1945)

L. V. BELOVA-RAKHIMOVA, T. N. GUZEY, V. I. PROKHORENKOV

Об авторах:

Л. В. Белова-Рахимова — г. Ташкент, к.м.н.

Т.Н. Гузей — доцент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО Красноярского

государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, к.м.н.

В.И. Прохоренков — зав. кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии

и ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, д.м.н., профессор

В статье представлена история развития венерологической службы в СССР в период Великой Отечественной войны.
Ключевые слова: венерологическая служба в СССР, Великая Отечественная война.

The article describes the history of development of the venereology service in the USSR during the period of the Great Patriotic War.
Key words: venereology service in the USSR, Great Patriotic War.

В суровых и сложных условиях войны рядовые дерматовенерологи и учёные на фронте и в тылу самоотверженно трудились каждый на своём посту. Врачи и студенты были охвачены патриотическим подъёмом, отдавали все силы скорейшей победе. Врачи-дерматовенерологи воевали на фронте, работали в медсанбатах и госпиталях, оказывая медицинскую помощь защитникам Родины. Успешно работали дерматовенерологические учреждения, институты, кафедры кожных и венерических болезней медицинских институтов. При обучении рассматривались особенности течения кожных и венерических болезней во время войны.

В напряжённой обстановке военного времени перед дерматовенерологами встали задачи огромной важности: изменение практической, научной, педагогической работы; поиск новых организационных форм деятельности лечебных учреждений на фронте и в тылу. Большинство дерматовенерологов были мобилизованы, учёных эвакуировали. В первый год Великой Отечественной войны (ВОВ) количество дерматовенерологов, работавших с гражданским населением, уменьшилось, например, в Московской области на 75%, в Ивановской — на 40%.

В первые два года, когда военные действия протекали на территории Советского Союза, не окку-

пированной вражескими войсками, заболеваемость венерическими болезнями в войсках Советской Армии была крайне незначительной и не превышала довоенного уровня. Однако с переходом в наступление, когда войска вступили на освобождённую территорию, и особенно с переходом наших войск на территорию противника, количество венерических заболеваний в войсках увеличилось [1]. Главным дерматовенерологом армии в те годы был проф. С. Т. Павлов, Военно-Морского Флота СССР — проф. С. Е. Горбовицкий. Для предупреждения венерических болезней в Советской Армии была применена стройная и продуманная система организационных и профилактических мероприятий. При этом организация лечебного обеспечения больных строилась на двух принципах: максимального приближения помощи к больным и 100% госпитализации пациентов с заразными формами сифилиса, мягким шанкром, затянувшимися и осложненными формами гонореи.

Была организована единая этапная система дерматовенерологической помощи. В войсковом районе были развёрнуты дивизионные медицинские пункты, в армейском и фронтовом — специализированные кожно-венерологические армейские и фронтовые госпитали, отделения кожно-венерологических госпиталей для легкораненых, а также тыловые госпитали НКЗ СССР. Возглавляли фронтовые и армейские кожно-венерологические госпитали и отделения А. Л. Алявдин, Е. Д. Ашурков, Е. А. Досычев,

В. И. Казаков, М. М. Кузнец, Ф. С. Мальшев, В. Я. Некачалов, К. Г. Патканьян, К. К. Смирнов и другие известные специалисты.

Особенно рациональной оказалась организация кожно-венерологических госпиталей в армейском районе, а также использование дивизионных медицинских пунктов для лечения некоторых форм венерических болезней. Большие трудности, особенно в периоды боевых действий, представляло лечение больных в полковых медицинских пунктах. Положительную роль сыграли кожно-венерологические госпитали и отделения, расположенные в глубоком тылу фронта; при наступательных операциях эти госпитали, принимая больных, предотвращали распространение венерических болезней в тылу страны [2].

Рациональным мероприятием явилась организация при госпиталях команд выздоравливающих из больных сифилисом. Но более приемлемым оказалось направление пациентов в венерологические пункты запасных частей. Небольшая часть больных сифилисом проходила повторные курсы лечения амбулаторно при дивизионных медицинских пунктах [1].

Серологические лаборатории, осуществлявшие постановку всего комплекса реакций, были оборудованы во фронтовых кожно-венерологических госпиталях и в небольшом количестве армейских госпиталей. В большинстве армейских госпиталей ставились лишь осадочные реакции. Некоторые госпитали пользовались серологическими отделениями санитарно-эпидемиологических лабораторий или станций переливания крови. В связи с этим на некоторых фронтах широкое распространение получила практика пересылки плазмы в виде «сухой капли» [1].

Были введены штатные должности главных фронтовых (8.03.1944) и армейских (27.11.1944), а в дальнейшем и дивизионных венерологов. Функции окружного венеролога возлагались на начальника кожно-венерологического отделения окружного или гарнизонного госпиталя.

Появились дополнительные формы профилактической работы. Исключительное значение имела впервые проведенная санация подлежащих демобилизации венерических больных. Проводилась санитарно-венерологическая разведка, работали пункты личной профилактики.

Военно-санитарное управление Северо-Западного фронта издало методические указания по профилактике венерических болезней (11.1943). В помощь войсковому врачу в борьбе с венерическими болезнями Военно-санитарное управление 3-го. Белорусского фронта выпустило брошюру (1945). В «Сборнике работ по военной медицине 3-го. Прибалтийского фронта» [3] была опубликована статья главного гинеколога фронта подполковника медицинской службы Г. Д. Дерчинского «О про-

филактической работе среди женщин в частях действующей армии».

Шесть пленумов (1942—1944) были проведены комиссией учёного медицинского совета при отделе борьбы с кожными и венерическими болезнями НКЗ СССР совместно с Всесоюзным обществом дерматовенерологов. В 1942 г. состоялось межреспубликанское совещание (Ташкент, 3—6.12.1942). Были изданы приказы о работе дерматовенерологических учреждений в военное время, о восстановлении их сети, опубликовано письмо о санпросветработе (13.01.1943) [4]. Вышел приказ НКЗ СССР № 34 от 27.10.1943 по обязательным срочным извещениям о заразных формах сифилиса, возлагающий ответственность за своевременную госпитализацию больных на эпидемиологов; приказ от 17.11.1943 — об учёте венерических больных; от 5.02.1944 — о борьбе с венерическими болезнями в сельской местности; от 22.07.1944 — о подвижных венотрядах. Были организованы Совет по борьбе с венерическими болезнями при НКЗ СССР (приказ от 29.06.1944), межведомственные комиссии по борьбе с венерическими болезнями (с 07.1944).

По данным С. П. Архангельского (1951), в военные годы язвенный твёрдый шанкр наблюдался у 86,3% больных первичным сифилисом, эрозивный — у 13,7%. Множественные шанкры встречались чаще; розеолезно-папулезные и папулезные сыпи вторичного свежего сифилиса преобладали над розеолезными. Пустулезные высыпания при сифилисе были редкими. Проводилась несравненно более ранняя госпитализация больных сифилисом, чем в прошлые войны. Больные рецидивным сифилисом составляли лишь 9,4% от общего числа госпитализированных больных [5].

В СССР для лечения сифилиса применялись арсеноксиды мафарсен (США) (1944—1950) и отечественный соварсен (конец 1944—1950). Однако отдалённые результаты оказались неудовлетворительными.

Главное военно-санитарное управление Советской Армии издало «Указания по лечению кожных и венерических заболеваний», «Наставление по лечению кожных и венерических заболеваний в войсковых частях» (4.04.1943). Каждого заболевшего брали на карточный учёт, заполняли извещение о венерическом заболевании. Лечение венерических больных осуществлялось по единым схемам. В Советской Армии лечение сифилиса в первый период ВОВ проводилось по хронически перемежающемуся, комбинированному методу препаратами мышьяка и висмута или ртути.

Об успешном уплотнённом лечении с использованием суточной дозы новарсенола 0,15 г сообщил С. П. Архангельский (1943). Начал применяться (1941) и получил распространение (1943) уплотнённый метод В. Я. Арутюнова с использованием суточной дозы новарсенола 0,15 г и бийохинола

1,3 г. Доза препаратов была увеличена в полтора раза, что сокращало длительность курса до 35—40 дней вместо 65—67 дней. В интенсивном методе В. Я. Арутюнова (1944) доза новарсенола составляла 0,225 г в сутки [5].

Демобилизация больных сифилисом разрешалась только после проведения не менее двух курсов лечения с последующей передачей больных через военкоматы и райздравотделы на учёт в гражданских дерматовенерологических учреждениях.

Во время ВОВ клиника мужской гонореи изменилась: увеличился инкубационный период, преобладало подострое начало и течение, осложнения наступали чаще, возросло число больных хронической гонореей [6].

В частях лечение гонореи проводили только при сроке заболевания до 5 дней. В случае неудачи первого курса рекомендовалось немедленно направлять больных в госпиталь. Восходящую схему сульфаниламидотерапии гонореи рекомендовал М. А. Заиграев. Большинство врачей применяли нисходящую схему. Значительное число специалистов проводили лечение равномерными суточными дозами. Метод «одноударного» лечения сульфидином или сульфазолом описал А. Д. Шехтер (1951). Из методов местной терапии преобладало орошение уретры раствором марганцевокислого калия, иногда в сочетании с ляписом, протарголом и другими бактерицидными препаратами. Пенициллин при гонорее начал применяться в госпиталях в последний год ВОВ [6].

В кожно-венерологической клинике I Московского медицинского института (I ММИ) (и.о. зав. каф. — доц. В. А. Рахманов) под руководством заведующего лабораторией проф. С. С. Речменского проводились лабораторные анализы (препараты Ф. Степанова и П. Семёна). В связи с эвакуацией I ММИ В. А. Рахманов и Е. И. Апасова были переведены (10.1941) в Уфу, доц. Н. Ф. Павлов — в г. Куйбышев (Самара). Восстановительный период в жизни кафедры начался с 1943 г. Возвратились Е. И. Апасова (02.1943), В. А. Рахманов (08.1943), Н. Ф. Павлов (08.1943). Кафедрой заведовала О. Н. Подвысоцкая с 1943 по 1944 г.; она была избрана действительным членом АМН СССР в 1944 г., позже (осень 1944) она возвратилась в I Ленинградский медицинский институт [7].

Несмотря на трудности военных лет, продолжалась научная работа. Кандидатскую диссертацию, посвященную влиянию стрептоцида на состояние вегетативной нервной системы у больных гонореей, защитил в I ММИ ассистент кафедры кожных и венерических болезней Кубанского медицинского института М. А. Эльфонд (10.02.1943); биологии гонококка — Е. Г. Ливкина (1944, кафедра микробиологии I ММИ). Исследование по теме «Накопление мышьяка во внутренних органах кроликов, заражённых сифилисом» провела доц. Е. И. Апасова (1945); «Соварсен при лечении си-

филиса» — ассистент Л. А. Нерадов. Заведующим кафедрой кожных и венерических болезней I ММИ в 1945 г. был избран проф. В. А. Рахманов (1901 — 1969). Командиром взвода противотанковых ружей был Н. С. Потеев (17.09.1924 г.р.), в дальнейшем крупный учёный, член-корр. РАМН, профессор кафедры кожных и венерических болезней I ММИ. На Курской дуге он был ранен.

Большая часть сотрудников II ММИ была в эвакуации в Омске (10.1941 — 10.1943). В Омске 17.11.1942 г. начались занятия на военном факультете, позднее — на гражданском. По инициативе студентов было организовано соревнование за право называться фронтовой группой. Кандидатскую диссертацию, посвященную профилактике бленорей, защитила Г. Б. Рапис (1942).

Окончив военный факультет II ММИ в Омске (03.1942), А. А. Антоньев и Т. В. Васильев участвовали в боевых действиях. В эвакуогоспитале работал Н. С. Ведров. После защиты докторской диссертации по лечению сифилиса висмутом (1941) он был избран заведующим кафедрой кожных и венерических болезней ММИ НКЗ РСФСР (1942). Кафедрой кожных и венерических болезней IV ММИ возглавлял (1935—1943) Ф. Н. Гринчар. Заведующим кафедрой кожных и венерических болезней IV ММИ в Фергане был ассистент этой кафедры Е. И. Гурвич. Дерматовенерологическое отделение вошло в состав Московского областного научно-исследовательского клинического института — МОНИКИ (1942). Н. С. Ведров руководил (1943—1945) также кафедрой кожных и венерических болезней МОНИКИ.

Ряд сотрудников Центрального кожно-венерологического института (ЦКВИ) временно работали в Ташкенте. Был организован (02.1942) выпуск антигенов и гемолитической сыворотки в Узбекском научно-исследовательском кожно-венерологическом институте. Кандидатскую диссертацию «Болезни почек у сифилитиков» (1942) защитил А. В. Давидов (ЦКВИ). Монографию «Лечение сифилиса» (1943, 1947) написал заведующий отделением сифилиса ЦКВИ, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Центрального института усовершенствования врачей М. А. Розентул. Пенициллин при сифилисе начали применять Н. С. Ведров и М. А. Розентул (1944). Старший научный сотрудник отделения сифилиса ЦКВИ Я. Ф. Зильберг защитил докторскую диссертацию «Мягкий шанкр» (1944).

В городской клинической больнице № 14 им. В. Г. Короленко был развёрнут эвакуогоспиталь. Участниками ВОВ были врачи С. Н. Дмитриев, В. С. Мышкин, Л. М. Овсянников, Л. М. Топоровский, медицинские сёстры Т. Д. Зверева, Л. И. Лебедева, А. И. Перепёлкина и др. Отделение для военнопленных (филиал больницы им. С. П. Боткина) организовал проф. М. И. Пер.

В тяжелейших условиях осаждённого города под непрерывным обстрелом врага ленинградские дерматовенерологи продолжали самоотверженно трудиться, оказывая медицинскую помощь населению. Находили силы они и для научной работы. Докторскую диссертацию по лечению сифилиса защитил начальник кафедры кожных и венерических болезней Военно-морской медицинской академии, директор Ленинградского кожно-венерологического института, полковник медицинской службы С. Е. Горбовицкий (1941). Вышли монографии Е. С. Залкинда «Трансфузионный сифилис и его предупреждение» (1943), С. Е. Горбовицкого «Химиотерапия и критерии излечимости сифилиса» (1944). Кандидатскую диссертацию по сифилису защитил П. Г. Оганесян (1943). Е. А. Досычев, впоследствии крупный дерматовенеролог, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней I Ленинградского медицинского института, был врачом на фронте. На первом в войну заседании Ленинградского общества дерматовенерологов 1.11.1942 г. было избрано правление под председательством проф. А. К. Штейна. Доклад «Биологическая характеристика пассажных штаммов сифилиса» (01.1944) прочитал П. Г. Оганесян.

В 1943—1945 гг. принимал участие в Великой Отечественной Войне О. К. Шапошников в качестве старшего врача части, командира медицинского отделения танковой бригады, ординатора и начальника кожно-венерологического отделения армейского госпиталя; был ранен. О. К. Шапошников в 1942 году окончил с золотой медалью военно-медицинский факультет при II Московском Медицинском институте. Крупный отечественный дерматовенеролог, доктор медицинских наук, профессор, генерал-майор медицинской службы, О. К. Шапошников с 1949 года связал свою службу с Военно-медицинской академией им. С. М. Кирова, где он прошел путь от адъюнкта до начальника кафедры кожных и венерических болезней, главного дерматовенеролога Министерства обороны СССР.

Участником ВОВ был В. И. Самцов, в последующем видный учёный и педагог, заведующий кафедрой дерматовенерологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. В послевоенные годы после окончания Военно-медицинской академии В. И. Самцов служил в войсковых частях Закавказского и Дальневосточного округов.

При обследовании доноров на сифилис у серологов в те годы возникали затруднения с получением комплемента морских свинок в связи с их малочисленностью. Р. С. Германт, А. В. Алексева (1942) применяли человеческий комплемент. Кандидатскую диссертацию «Использование в реакции Вассермана комплемента и гемолизина человеческих сывороток» (1944) защитила Т. М. Кокушина (кафедра микробиологии I Ленинградского меди-

цинского института и Ленинградского кожно-венерологического института). Л. С. Резникова (Московский областной кожно-венерологический диспансер) подготовила кандидатскую диссертацию «Замена комплемента морской свинки комплементом человека в реакции Вассермана» (1945).

Кафедрой кожных и венерических болезней Ивановского медицинского института в 1941—1945 гг. руководил В. Я. Арутюнов (1898—1988), автор учебника «Кожные и венерические болезни» (Москва, 1944). Главный врач (1930—1941) Ивановского областного кожно-венерологического диспансера Н. А. Алеутский был начальником эвакогоспиталя, защитил кандидатскую диссертацию по лечению сифилиса уплотнёнными курсами (1945). Кандидатскую диссертацию по лечению гонорей сульфазолом защитили Л. Т. Бойкова, Л. Т. Волкова (Горьковский медицинский институт, 1943).

Заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Хабаровского медицинского института проф. И. И. Потоцкий (1939—1944) был консультантом госпиталей Хабаровска и Комсомольска-на-Амуре, за свою работу он получил правительственную награду. Вышли статьи И. И. Потоцкого по салварсаным дерматитам (1944); И. И. Потоцкого, А. И. Горбунова «Трансфузия крови при лечении сифилиса» (1944) [8].

Кандидатскую диссертацию, посвященную свойствам трепонемы, защитила С. М. Вяселёва (Казань, 1942). Вышла работа Г. С. Максимова «Два комплекса простых реакций диагностики сифилиса» (Уфа, 1941). Для первой осадочной реакции автор применил высушенные на стекле капли крови. Вторая осадочная реакция выполнялась с сывороткой на стекле. Новую реакцию на сифилис Г. С. Максимов (1944) проводил со свежей каплей крови [9].

Были защищены докторская диссертация по гонококковому эндотоксину — М. М. Левин (Киевский медицинский институт, 1942); кандидатские диссертации по лечению мягкого шанкра — В. Ю. Яшвили (1942), функциям почек при врождённом сифилисе — П. Э. Почхуа (Тбилиси, 1943), патогенности *Trichomonas vaginalis* — Г. Г. Будагова (Азербайджанский медицинский институт, 1942). В Челябинске заведующий кафедрой кожных и венерических болезней I Харьковского медицинского института Л. А. Соболев написал свою последнюю работу по сифилису.

Крупный учёный, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Ташкентского медицинского института (1943—1971) проф. А. А. Аковбян (1900—1974) продолжал исследования по мягкому шанкру, сифилису, гонорее. Стала применяться модификация реакции связывания комплемента с активной сывороткой — Г. В. Мерцлин (Ашхабад, 1942). Кандидатскую диссертацию на тему «Физиотерапия при гонорее мужчин» защитил З. Н. Сыркин (Киргизский медицинский институт, 1943),

«Лечение гонореи женщин белым стрептоцидом» — А. Е. Розенгауз (Киргизский медицинский институт, 1944).

Участниками ВОВ были П. Ф. Бедненко, Ю. А. Горголюк, П. М. Зорин, Г. Г. Кондратьев, Р. К. Макашева, А. И. Мартынова, Г. Б. Нестеренко, М. А. Карагезян, Ю. С. Касько, Б. Д. Панков, К. Ф. Фомин и многие другие.

На пленуме комиссии учёного медицинско-го совета (26—28.05.1944) под председательством О. Н. Подвысоцкой обсуждались вопросы организации борьбы с распространением венерических заболеваний в освобождённых районах. При увеличении заболеваемости сифилисом в стране в 2 раза на захваченных территориях она возрасла в 7 раз; 54% больных свежим сифилисом в СССР в 1944 г. пришло на регионы оккупации.

В Харькове в 1940 г. на 10 000 населения больных сифилисом было 0,9, а после освобождения города — 34,0. Отдел НКЗ СССР направил в освобождённые районы 69 венотрядов (1943—1945). Был успешно выполнен план по борьбе с венерическими болезнями при репатриации миллионов граждан СССР (1944—1945).

Во время войны в результате эвакуации ряда институтов в тылу страны были созданы новые институты. Так, осенью 1942 г., в г. Красноярске медицинский институт был организован на базе эвакуированных Воронежского медицинского, Ленинградского стоматологического и частично I и II Ленинградских медицинских институтов. Одной из первых во вновь организованном институте была кафедра кожных и венерических болезней во главе с доктором медицинских наук, профессором С. К. Розенталем, который ранее заведовал кафедрой в Ленинградском государственном стоматологическом институте; вернулся в Ленинград в 1944 г. В последующие годы кафедрой заведовал

доктор медицинских наук, профессор И. И. Гительзон, известный своими научными исследованиями по лейшманиозу. Во время ВОВ И. И. Гительзон был начальником медицинской службы авиаподразделения Восточно-Сибирского управления (Иркутск). После смерти профессора И. И. Гительзона в 1965 г. кафедру возглавил д.м.н., профессор Ф. И. Колпаков, который во время ВОВ был старшим врачом пехотного полка, закончил войну в Германии заведующим венерологическим отделением.

В те тяжёлые незабываемые годы дерматовенерологи показали себя с самой лучшей стороны, с честью выполнили свой долг. Их опыт является достоянием отечественной науки и непреходящей ценностью для следующих поколений. Память о коллегах, отдавших все силы для Великой Победы, навсегда сохранится в наших сердцах.

Литература

1. Павлов С. Т. Профилактика венерических болезней в действующей армии. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг./Под ред. Е. И. Смирнова. М.: Медгиз, 1951. Т. 27. Ч. 2. С. 129—140.
2. Павлов С. Т. Общий анализ заболеваемости кожными болезнями в войсках. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг./Под ред. Е. И. Смирнова. М.: Медгиз, 1951. Т. 27. Ч. 1. С. 11—24.
3. Сборник работ по военной медицине 3-го. Прибалтийского фронта: Изд. СУ ЗПБФ, 1945.
4. Военная медицина глубокого тыла в Отечественную войну. Ташкент, 1943.
5. Архангельский С. П. Лечение сифилиса. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг./Под ред. Е. И. Смирнова. М.: Медгиз, 1951. Т. 27. Ч. 2. С. 141—162.
6. Шехтер А. Д. Лечение мужской гонореи в период Великой Отечественной войны. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг./Под ред. Е. И. Смирнова. М.: Медгиз, 1951. Т. 27. Ч. 2. С. 163—208.
7. Рахманов В. А. 50 лет клинике кожных и венерических болезней Московской ордена Ленина медицинского института.// Вестн. венерол. 1945. Т. 2. С. 3—9.
8. Вопросы дерматологии и венерологии. Хабаровск, 1943, 1944.
9. Вопросы дерматовенерологии. Уфа, 1944. Т. 3.

Уважаемые коллеги!

Приказом Минздравсоцразвития России от 23 апреля 2009 г. № 210н «О номенклатуре специальностей с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации» введена новая специальность, требующая дополнительной подготовки — «косметология». По поручению Департамента науки, образования и кадровой политики Минздравсоцразвития России, коллективом авторов под руководством Главного внештатного специалиста дерматовенеролога и косметолога Минздравсоцразвития России была разработана и утверждена Координационным советом по медицинскому и фармацевтическому образованию 23 марта 2010 года Типовая программа дополнительного профессионального образования по специальности «косметология».

Информируем Вас о том, что Государственный научный центр дерматовенерологии, в рамках действующей лицензии на образовательную деятельность, начинает обучение по программе дополнительного профессионального образования — профессиональной переподготовки врачей дерматовенерологов и преподавателей образовательных учреждений высшего и дополнительного профессионального образования по специальности «Косметология» с получением диплома и сертификата специалиста Государственного образца.

Программа обучения предусматривает полный объем теоретических знаний и практических навыков по всем разделам и дисциплинам программы, необходимый для самостоятельной работы в должности врача косметолога. Для преподавателей образовательных учреждений высшего и дополнительного профессионального образования программой предусмотрен раздел по педагогике, рассматривающий отдельные вопросы дидактики в преподавании специальности «косметология».

Для врачей дерматовенерологов при зачислении на цикл обучения необходимо иметь:

- паспорт;
- диплом об окончании высшего медицинского образовательного учреждения по специальности «лечебное дело» или «педиатрия»;
- удостоверение об окончании ординатуры, интернатуры либо диплом о профессиональной переподготовке по специальности «дерматовенерология»;
- копию трудовой книжки, заверенную печатью, подписью сотрудника отдела кадров с указанием «работает по настоящее время»;
- сертификат специалиста (врача-дерматовенеролога).

Контактные телефоны научно-образовательного отдела: 8 (499) 785 20 18; 8 (499) 785 20 43
Адреса электронной почты: nauka@cnikvi.ru; potapova@cnikvi.ru

Редакция журнала «Вестник дерматологии и венерологии» приносит свои извинения:

— за ошибку в Медицинской технологии ФС-2009/414 от 28 декабря 2009 г. «Применение препарата Скин-Кап (активированный пиритон цинка) в терапии хронических дерматозов». Ключевые слова: псориаз, патогинез, IL-12, IL-23, Th1, Th17, устекинумаб АВТ-874 не относятся к данной медицинской технологии. «Вестник дерматологии и венерологии» № 1, 2010 стр. 48—56;

— в статье «Применение эпигаллокатехин-3-галата при микродермабразии» не указан один из авторов. Л. Р. Юсупова — аспирант кафедры дерматовенерологии Башкирского Государственного медицинского университета. «Вестник дерматологии и венерологии» № 1, 2010 стр. 99—103.